DIE DIAGNOSTISCHE VORHOFSTIMULATION DES HERZENS

WERNER ROSENBERGER

1979

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK I DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

KLINIKUM GROSSHADERN

Direktor: Prof. Dr. G. Riecker

DIE DIAGNOSTISCHE VORHOFSTIMULATION DES HERZENS

Klinisch-experimentelle Untersuchungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Werner Rosenberger

aus

Würzburg

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Lüderitz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. G. Riecker

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.11.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

In Dankbarkeit gewidmet meinen Eltern

Josefine und Sebastian Rosenberger

DIE DIAGNOSTISCHE VORHOFSTIMULATION DES HERZENS

Klinisch-experimentelle Untersuchungen

GLIEDERUNG:

A. Einleitung und Fragestellung

Anatomie und Elektrophysiologie des Sinusknotens

B. Bedeutung der Vorhofstimulation für die Indikation zur Schrittmachertherapie beim Sinusknoten-Syndrom

1. Das Sinusknoten-Syndrom
2. Patienten und Methodik
3. Statistik
4. Ergebnisse und Diskussion
5. Therapie des Sinusknoten-Syndroms
6. Diagnostische atriale Stimulation und Schweregrad des Sinusknoten-Syndroms

C. Zur Glykosidwirkung auf die normale und gestörte Sinusknotenfunktion

1. Einleitung
2. Patienten und Methodik
3. Ergebnisse und Diskussion

D. Zur Wirkung von Antiarrhythmika (Ajmalin) auf die normale und gestörte Sinusknotenfunktion

1. Einleitung
2. Patienten und Methodik
3. Ergebnisse und Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Schlußbetrachtung

G. Literaturverzeichnis

H. Lebenslauf

A. Einleitung und Fragestellung

1. Anatomie und Elektrophysiologie des Sinusknotens

Der Sinusknoten wurde 1907 von KEITH und FLACK (48) beschrieben. Die im deutschsprachigen Raum gebräuchliche Bezeichnung "Sinusknoten" stammt von KOCH (49) aus dem Jahre 1909. Beim Menschen liegt der Sinusknoten subendokardial in der Wand des rechten Vorhofs an der Einmündungsstelle der Vena cava superior in den Vorhof (Abb. 1, 2). Epikardial entspricht diese Stelle dem Sulcus terminalis, endokardial der Crista terminalis (Abb. 2). Beim Menschen ist der Sinusknoten 10 bis 30 mm lang und hat einen Durchmesser von 2 - 3 mm. Den Sinusknoten durchzieht zentral die Sinusknotenarterie, die fast rechtwinklig kleinere Arterien abgibt, denen die eigentliche Blutversorgung des Sinusknotens obliegt. Nach Untersuchungen von JAMES (40) geht die Sinusknotenarterie in 55 % der Fälle proximal aus der rechten Koronararterie und in 45 % aus dem proximalen Drittel der linken Herzkranzarterie ab.

Histologische Untersuchungen zeigen, daß der Sinusknoten reich an Bindegewebe ist, ohne dadurch vom Vorhofmyokard abgegrenzt zu sein. Zwischen dem bindegewebigen Maschenwerk, das überwiegend aus kollagenen Fasern besteht, die um die Arterie angeordnet sind, liegen die eigentlichen Parenchymzellen des Sinusknotens.

Durch licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen (41, 42, 43, 44) ließen sich vier Myokardzelltypen unterscheiden:

1. P-Zellen
2. Transitionalzellen
3. Purkinjezellen
4. Zellen des Arbeitsmyokards

Als Ort der elektrischen Impulsbildung, d. h. als Pacemakerzellen, gelten die P-Zellen (109). Die P-Zellen sind im Kern des Sinusknotens in Gruppen oder Strängen angeordnet. Die Transitionalzellen, der häufigste

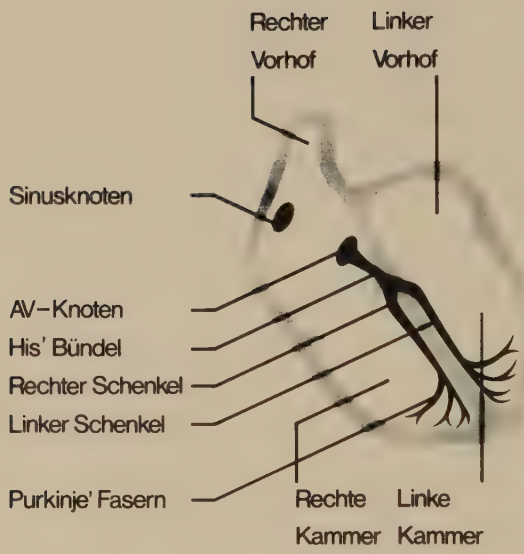

Abb. 1: Schematische Darstellung des Reizbildungs- und Erregungsleitungssystems des Herzens.

Zelltyp im Sinusknoten, stellen den Kontakt von den P-Zellen zum Arbeitsmyokard des Vorhofs und zu den Purkinjezellen her (13, 15, 44, 109). Die Purkinjezellen liegen am Rande des Sinusknotens. Sie sind auf Grund ihrer Ultrastruktur besonders zur raschen Erregungsleitung befähigt.
Von den internodalen Leitungsbahnen, die den Sinusknoten mit dem AV-Knoten verbinden sollen, wurde der Verlauf von 3 Bündeln beim Menschen beschrieben.
Abb. 2 zeigt eine schematische Darstellung der sogenannten Internodalbahnen des menschlichen Herzens.

1. Das vordere Internodalbündel zieht von der Spitze des Sinusknotens um die Vena cava superior (JAMES-Bündel). Am vorderen Rand des Septum interatriale teilt es sich in zwei Schenkel. Ein Schenkel zieht an der dorsalen Fläche des interatrialen Bandes der Crista terminalis entlang und verzweigt sich über dem linken Vorhof (BACHMANN' sches Bündel) (2).
   Der zweite Schenkel zieht im Bogen über das interartiale Band zum AV-Knoten, wo er sich mit den Fasern der übrigen Internodalbahnen vereinigt.

2. Das mittlere Internodalbündel geht von der posterior-dorsalen Fläche des Sinusknotens aus (WENCKEBACH' sches Bündel) (113). Die Fasern umschlingen die Vena cava superior nach hinten und ziehen durch das Septum interatriale zum AV-Knoten.

3. Die hintere Internodalbahn breitet sich vom Schwanzteil des Sinusknotens längs der Crista terminális durch die Eustachische Leiste bis zum rechten Oberrand des AV-Knotens aus (THOREL sches Bündel) (107, 108).

Einige Fasern enden auf der konvexen, distalen, ventrikulären Seite des AV-Knotens und umgehen damit die elektrophysiologische Leitungsverzögerung des AV-Knotens (44). Die Existenz der oben beschriebenen

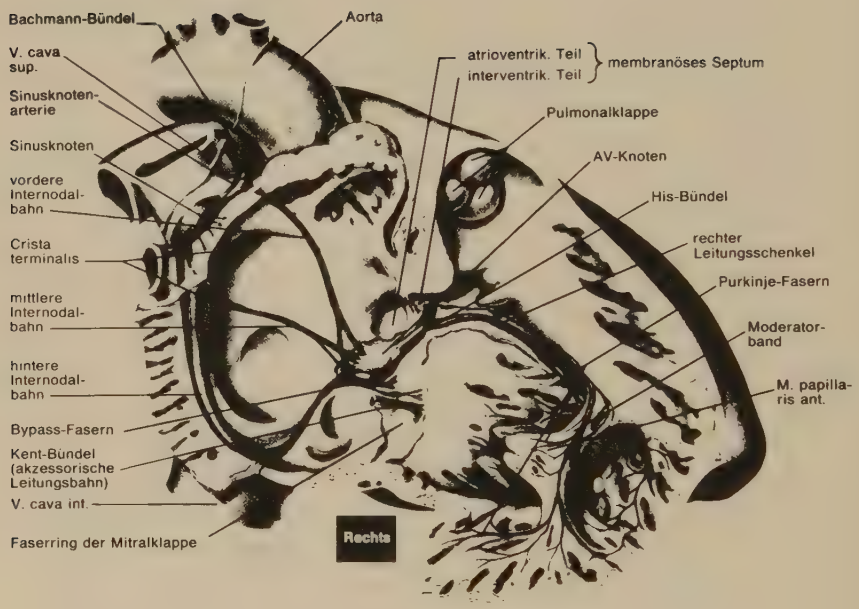

Abb. 2: Schematische Darstellung der Internodalbahnen des Herzens. (Nach 74).

Internodalbahnen blieb aber nicht unwidersprochen (45).

Um die komplizierten Rhythmusstörungen des Sinusknoten-Syndroms besser verstehen zu können, ist es notwendig, sich die normale Funktion des gesunden Sinusknotens zu vergegenwärtigen.
Die Funktion des gesunden Sinusknotens wird durch zwei Phänomene charakterisiert:

1. Der Fähigkeit zur spontanen Reizbildung.
2. Die Erregungsleitung der Depolarisationswelle zum Vorhofmyokard bzw. zu tiefer gelegenen Strukturen des Erregungsleitungssystems.

Nur das spezifische Reizbildungs- und Erregungsleitungssystem ist unter physiologischen Bedingungen zur spontanen Impulsbildung befähigt. Elektrophysiologisch zeichnen sich die reizbildenden Zellen durch ein charakteristisches Verhalten ihres Aktionspotentialverlaufes aus. Im Gegensatz zu den Myokardzellen der Vorhöfe, der Ventrikel und der Purkinje-Fasern findet sich hier während der Diastole kein stabiles Ruhepotential (Abb. 3).

Die Bildung des Generatorpotentials beruht auf der diastolischen, langsamen Depolarisation der Pacemakerzellen infolge einer Zunahme positiver Ladungsträger im Zellinneren. Diese Ladungsverschiebung bewirkt den Abfall des Ruhepotentials bis zur Reizschwelle, von der die schnelle, vollständige Depolarisation ihren Ausgang nimmt. Im Sinusknoten befinden sich die Zellen mit der höchsten spontanen Entladungsfrequenz. Normalerweise depolarisieren die vom Sinusknoten ausgehenden Impulse die tieferen Zentren der Reizbildung, bevor deren spontane Depolarisation den Schwellenwert erreicht hat. Wahrscheinlich sind die P-Zellen als anatomisches Korrelat der Schrittmacherzellen anzusehen. Die perinodalen Fasern dienen der Erregungsleitung von dem Schrittmacherzentrum zu den Vorhofleitungsbahnen und den Zellen des Vorhofmyokards. BONKE (9) vertritt die Auffassung,

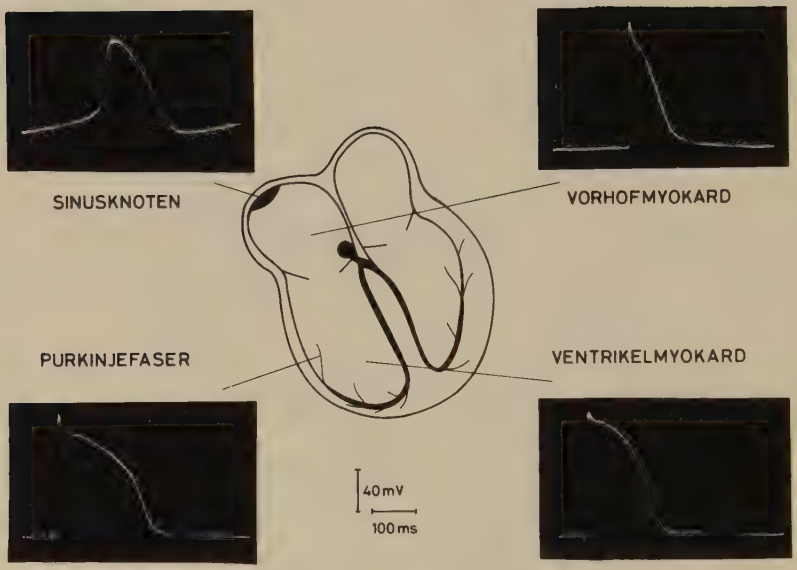

Abb. 3: Aktionspotentiale verschiedener myokardialer Strukturen. Originalregistrierungen vom isolierten Kaninchenherzen. Im Gegensatz zu den Aktionspotentialen des Vorhofsmyokards, des Ventrikelmyokards und der Purkinje-Faser, zeigen die Aktionspotentiale am Schrittmacherareal in der Diastole einen instabilen Verlauf.

daß Sinusknotenzellen Myokardfasern mit einer sehr hohen Leitfähigkeit für Natrium- und Kaliumionen sind und demnach das aktuelle Schrittmacherzentrum die Zelle mit dem schnellsten Ionenaustausch ist.

Die Entladungsfrequenz vom Sinusknoten und den übrigen zur Reizbildung befähigten Geweben kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflußt werden. Dazu zählen:

1. Autonomes Nervensystem
2. Humorale Faktoren (z.B. Schilddrüsenhormone)
3. Extrazelluläre Elektrolytkonzentrationen (Natrium, Kalium)
4. Physikalische Faktoren
5. Pharmaka

Aus elektrophysiologischer Sicht können dabei 4 Mechanismen wirksam werden:

a) Änderung der Reizschwelle
b) Änderung der Anstiegsteilheit der diastolischen Spontandepolarisation
c) Änderung des maximalen diastolischen Potentials
d) Änderung der Aktionspotentialdauer

Katecholamine bewirken einen steileren Anstieg des Generatorpotentials und damit eine Steigerung der Entladungsfrequenz des Reizbildungsgewebes. Acetylcholin vermindert die Frequenz der Spontanentladungen durch Herabsetzung der Anstiegsteilheit der diastolischen Depolarisation und Erhöhung des maximalen diastolischen Potentials (11). Temperaturanstieg und mechanische Dehnung der Myokardfasern bewirken eine Steigerung der Automatiefrequenz einer Schrittmacherzelle. Auf die Wirkung der Pharmaka Digoxin und Ajmalin wird später ausführlich eingegangen werden.

Es ist derzeit noch nicht möglich, unter klinischen Bedingungen Potentiale vom menschlichen Sinusknoten abzuleiten. Die Aktivität der Schrittmachfasern im Sinusknoten setzt vor den ersten elektrokardio-

graphischen Anzeichen einer Aktivität ein und läßt sich in den Ableitungen von der Körperoberfläche nicht darstellen. Aus der Vorhoferregung kann nur auf eine summarische Sinusknotenfunktion geschlossen werden. Diese setzt sich zusammen aus der Reizbildung und der Erregungsleitung über ein sowohl funktionell, als auch anatomisch nicht homogenes sinuatriales Übergangsgewebe. Zur Diagnostizierung von verborgenen, im Oberflächenelektrogramm nicht erkennbaren Störungen der Reizbildung und Erregungsleitung wurde die Methode der Vorhofstimulation entwickelt (63, 102).

Die Zielsetzungen dieser Arbeit waren:

1. Die klinische Bedeutung der Bestimmung von Sinusknotenerholungszeit (SKEZ) und sinuatrialer Leitungszeit (SALZ) unter dem besonderen Aspekt der Indikation zum elektrischen Schrittmacher bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom zu untersuchen.

2. Den Einfluß von herzaktiven Glykosiden auf die Sinusknotenfunktion von Patienten mit und ohne Sinusknotenfunktionsstörung zu analysieren.

3. Die konzentrationsabhängige Wirkung von Antiarrhythmika (Ajmalin) auf die normale und gestörte Sinusknotenfunktion zu prüfen.

B. Bedeutung der Vorhofstimulation für die Indikation zur Schrittmachertherapie beim Sinusknoten-Syndrom

1. Das Sinusknoten-Syndrom

Erste klinische Beobachtungen einer gestörten Sinusknotenfunktion bzw. der sinuatrialen Überleitung teilte bereits im Jahre 1902 Mac KENZIE (62) mit. Er beschrieb erstmals einen sinuaurikulären Block. Die erste graphische Erfassung von Adams-Stokes Anfällen bei Sinusstillstand gelang im Jahre 1909 LASLETT (54) mit dem von ihm entwickelten Polygraphen. LEVINE (55) konnte 1916 erstmals die Kombination eines SA-Blockes in Verbindung mit paroxysmalem Vorhofflimmern elektrokardiographisch dokumentieren. Über Synkopen bei alternierend bradykarden und tachykarden Arrhythmien als Folge einer gestörten sinuatrialen Funktion berichtet 1954 SHORT (87). 1964 publizierten GREENWOOD und FINKELSTEIN eine Zusammenstellung von 224 Fällen von SA-Blockierungen aus der Weltliteratur.

Das Syndrom des kranken Sinusknotens (5) umfaßt eine Gruppe nichtventrikulärer Rhythmusstörungen, deren Ursache in einer Störung der Sinusknotenfunktion gesehen wird. Andere, meist synonym gebrauchte Bezeichnungen für das Krankheitsbild sind:
Lazy-Sinus-Syndrom
Sluggish-Sinus-Syndrom
Sick-Sinus-Syndrom
Sinusknoten-Syndrom
Bradykardie-Tachykardie-Syndrom
LOWN (56) prägte 1967 die Bezeichnung Sick-Sinus-Syndrom. Es wurden damit Rhythmusstörungen bezeichnet, die nach Elektrokonversion von tachykarden Vorhofarrhythmien auftraten. Die Ursachen der Arrhythmien lagen in einer gestörten Impulsbildung des Sinusknotens und der gestörten Erregungsleitung vom Sinusknoten zum Vorhof. Fernerhin bezogen sich die Rhythmusstörungen auf eine chaotische Vorhofaktivität, wech-

selnde P-Wellen und auf Bradykardien mit multiplen ektopischen Salven oder Episoden von Vorhof- und Knoten-Tachykardien.
FERRER faßte 1968 unter dem Terminus Sick-Sinus-Syndrom das isolierte oder gemeinsame Vorkommen folgender Symptome zusammen (24):

1. Persistierende Sinusbradykardie
2. Sinusstillstand, mit oder ohne Vorhof- bzw. Knotenersatzsystolen
3. Sinusstillstand mit passagerer Asystolie
4. Chronisches Vorhofflimmern mit nicht medikamentös bedingter langsamer Kammerfrequenz
5. Unfähigkeit des Herzens nach Elektrokonversion und Vorhofflimmern, wieder mit einem Sinusrhythmus zu reagieren
6. Sinuatriale Blockierungen, die nicht medikamentös bedingt sind

Die von FERRER aufgeführten Rhythmusstörungen haben ihren Ursprung nicht nur in einer gestörten Sinusknotenfunktion. 1973 schlugen KAPLAN et al. (46) den Begriff Tachykardie-Bradykardie-Syndrom vor, als dessen Ursache in erster Linie, aber nicht ausschließlich, eine Störung der Sinusknotenfunktion anzusehen ist.

Abb. 4 zeigt folgende mögliche Beziehungen zwischen reizbildenden und erregungsleitenden Systemen: Störungen des Sinusknotens können zu Sinusbradykardie, sinuatrialen Blockierungen und Sinusstillstand führen. Daraus resultiert eine Bradykardie. Fernerhin sind bradykardiebedingte Vorhofextra- bzw. Ersatzsystolen und Ersatzrhythmen möglich. Aber auch Vorhofstörungen können ihrerseits zu Vorhofextra- bzw. Ersatzsystolen führen, oder aber Vorhoftachykardien, Vorhofflattern und Vorhofflimmern mit resultierender Tachysystolie auslösen. Zusätzlich sind atrioventrikuläre Leitungsstörungen zu berücksichtigen, die Ursache eines Tachykardie-Bradykardie-Syndroms sein können. Obwohl gedankliche Beziehungen zum medikamentös induzierten Tachykardie-Bradykardie-Syndrom und zum Carotis-Sinus-Syndrom bestehen, werden diese Symptomenkomplexe dem Syndrom des kranken Sinusknotens nicht im

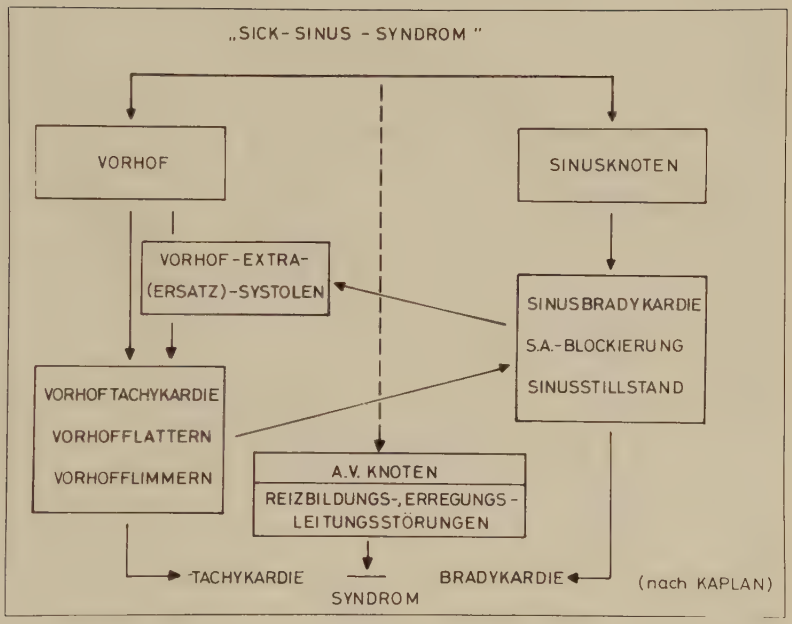

Abb. 4: Schematische Darstellung der Pathogenese tachykarder und bradykarder Rhythmusstörungen beim Sinusknotensyndrom.

engeren Sinne zugeordnet. Auch phänomenologisch entsprechende Rhythmusstörungen, wie sie im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes auftreten, sind per definitionem nicht dem Sinusknoten-Syndrom zuzurechnen.
Das Syndrom des kranken Sinusknotens ist in der Regel eine chronische Erkrankung mit Progredienz. In der Mehrzahl der Fälle wird kausalgenetisch eine koronare Herzkrankheit angenommen. Autoptisch wurden entzündliche, sklerotische, ischämische oder rheumatische Veränderungen in der sinuatrialen Region gefunden. Bei freizügiger Definition der koronaren Herzkrankheit (Zustand nach Myokardinfarkt, Angina pectoris, allgemeine Zeichen einer Arteriosklerose) ohne koronarangiographische Objektivierung, konnten GURTNER et al. (33) 66 % ihrer Fälle mit Sinusknoten-Syndrom auf eine koronare Herzkrankheit beziehen. Als weiterer ätiologischer Faktor ist eine arterielle Hypertonie zu nennen. Anamnestisch fand sich in 40 % der in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit Sinusknoten-Syndrom eine Blutdruckerhöhung. Eine überzufällige Häufung des Sinusknoten-Syndroms findet man bei Patienten, die anamnestisch eine Diphtherie angeben. Als mögliche Ursache wird sie in 10 - 30 % (6, 33) der Fälle genannt. In dem hier untersuchten Krankengut wiesen 25 % der Sinusknoten-Kranken eine Diphtherie in der Vorgeschichte auf. Als seltenere Kausalfaktoren gelten Myokarditis, Hyperthyreose, Hämochromatose, metastasierende Tumoren und andere infiltrative Prozesse. In den häufigsten Fällen bleibt die Ätiopathogenese allerdings unklar (vgl. 58).

Das klinische Bild des Sinusknoten-Syndroms wird vornehmlich durch die Rhythmusstörungen bestimmt. Die häufigsten Arrhythmien sind in Tabelle 1 aufgeführt. Hierbei kommt der Sinusbradykardie die größte Relevanz zu. Bradykardien, die vagal oder medikamentös bedingt sind oder bei Sportlern auftreten, sind auszuschließen. Das Beschwerdebild ist aus der Tabelle 2 zu entnehmen. Die Klinik des Sinusknoten-Syndroms ist insgesamt sehr variabel und reicht im Einzelfall von Müdigkeit und

Rhythmusstörungen beim Sinusknoten-Syndrom
Sinusbradykardie
SA - Block
Sinusknotenstillstand mit Ersatzrhythmus
Supraventrikuläre Tachykardien
Vorhofflimmern
Vorhofflattern

Tabelle 1

KLINIK DES SINUSKNOTENSYNDROMS
ADAMS-STOKES-ANFALL
EMBOLIE
HERZINSUFFIZIENZ
ANGINA PECTORIS
SCHWINDEL
PALPITATIONEN

Tabelle 2

Schwindelgefühl bei Sinusbradykardie bis zum Adams-Stokes-Anfall bei Asystolie. Daneben sind Kopfschmerzen, allgemeine Leistungsschwäche, Palpitationen, Herzinsuffizienz und Angina pectoris zu beobachten. Gelegentlich kann es zu Embolien im Rahmen der Rhythmusstörungen kommen (5). Dominierend und mithin therapiepflichtig, sind in der Klinik des Sinusknoten-Syndroms die cerebralen Symptome, die sowohl bradykardie- wie tachykardie-bedingt sein können.

2. Patienten und Methodik

Vorhofarrhythmien und Vorhofleitungsstörungen wurden anhand von standardisierten elektrokardiographischen Kriterien diagnostiziert (47). Die Sinusbradykardie wurde als eine mittlere Sinusfrequenz von weniger als 60/min definiert.

Erhebung der Anamnese, körperliche Untersuchung, Röntgen-Thorax-Aufnahmen im anterior-posterioren Strahlengang und seitlich sowie EKG-Registrierungen (Routine-EKG, Langzeit-EKG-24 Stunden Bandspeicher und in den meisten Fällen das Belastungs-EKG) gingen der Herzkatheteruntersuchung voraus. Im Vorfeld der invasiven Diagnostik wurden auch die Reaktion auf Carotissinusmassage und die Ansprechbarkeit des Sinusknotens auf Injektion von 1 mg Atropin i.v. geprüft.

Als Hinweise auf eine gestörte Sinusknotenfunktion wurden folgende elektrokardiographisch faßbare Rhythmusstörungen angesehen:

1. Sinusbradykardie
2. Sinuatriale Blockierungen
3. Sinusknotenstillstand mit Ersatzrythmus
4. Supraventrikuläre Tachykardie
5. Vorhofflimmern
6. Vorhofflattern

Folgende klinische Symptome wurden als möglicher Hinweis auf Sinusknotenfunktionsstörungen gewertet:

1. Synkopen
2. Schwindel
3. Herzinsuffizienz
4. Angina pectoris
5. Palpitationen

In den Jahren 1976 und 1977 wurden 110 Patienten mittels Vorhofstimulation im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik I der Universität

München im Klinikum Großhadern untersucht. 64 Untersuchungsprotokolle wurden von Patienten mit Verdacht auf Sinusknoten-Syndrom ausgewertet. Bei 40 Patienten wurde sowohl die vorzeitige atriale Einzelstimulation als auch die schnelle atriale Stimulation durchgeführt.
20 Sinusknoten-Kranke konnten medikamentös behandelt werden (Gruppe A) und 20 Patienten bedurften einer Schrittmacherimplantation (Gruppe B). Bei einer Kontrollgruppe von 13 Patienten (Gruppe C) ohne klinische oder elektrokardiographische Hinweise auf eine Sinusknotenfuntionsstörung wurde die Vorhofstimulation im Rahmen diagnostisch indizierter Herzkatheterisierungen vorgenommen.

Alle Patienten wurden vor der Untersuchung über Zweck und Risiko der Herzkatheteruntersuchung aufgeklärt und erklärten schriftlich ihre Zustimmung. Die Patienten wurden im nichtsedierten Zustand untersucht. Herzaktive Medikamente wurden einen Tag vor der Untersuchung abgesetzt. Zum Zeitpunkt der Herzkatheterisierung bestand bei allen Patienten Sinusrhythmus.

Über die rechte Véna basilica wird ein quadripolarer Elektrodenkatheter (5F) unter röntgenologischer Kontrolle in den rechten Vorhof eingeführt. Das distale Elektrodenpaar (Elektrodenabstand 8 mm) liegt der lateralen Wand des rechten Vorhofs an und dient zur Stimulation. Über das proximale Elektrodenpaar wird ein bipolares, möglichst sinusknotennahes Vorhofpotential abgeleitet und zusammen mit den üblichen Extremitätenableitungen und der Brustwandableitung V_1 bei einem Papiervorschub von 100 mm/s registriert. Zusätzlich wird mittels Seldinger-Technik ein bipolarer Elektrodenkatheter über die rechte Vena femoralis eingeführt. Das Elektrodenpaar wird am Kammerseptum unterhalb des septalen Segels der Trikuspidalklappe lokalisiert zur Registrierung eines His-Bündel-Potentials entsprechend der von SCHERLAG et al. (83) angegebenen Methode. Abb. 5 zeigt die Positionierung der zwei Elektrodenkatheter im Herzen zur Durchführung der diagnostischen Vorhofstimulation in einer Skizze.

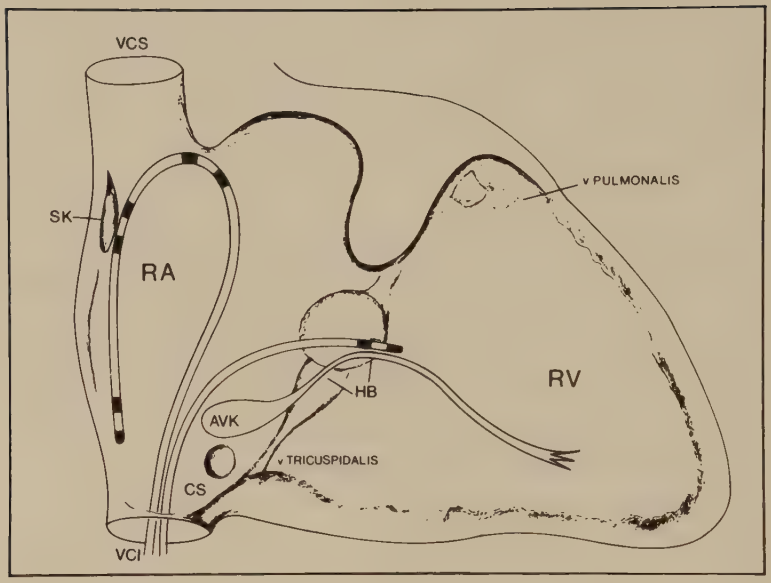

Abb. 5: Skizze zur Positionierung der zwei Elektrodenkatheter im Herzen zur Durchführung der diagnostischen Vorhofstimulation. Beide Katheter werden von der V. femoralis aus eingeführt. Der hexipolare Elektrodenkatheter bildet eine Schleife im rechten Vorhof, so daß ein Elektrodenpaar ein kraniales Vorhofpotential - möglichst sinusknotennahe - ableitet. Ein weiteres davon kaudal gelegenes Elektrodenpaar dient zur Stimulation. Die Spitze des zweiten Elektrodenkatheters liegt dem Kammerseptum an zur Registrierung des His-Bündel-Potentials.
VCS = Vena cava superior; SK = Sinusknoten; VCI = Vena cava inferior; CS = Koronarsinus; AVK = Atrioventrikularknoten; v. Tricuspidalis = Tricuspidalklappe; HB = His' sches Bündel; RV = Rechter Ventrikel; v. Pulmonalis = Pulmonalklappe. (Nach 61)

Die Sinusknotenerholungszeit (SKEZ) ist definiert als Zeitintervall zwischen der letzten stimulationsbedingten Vorhoferregung und der ersten, durch spontane Sinusknotenaktivität ausgelösten Vorhofaktion (63). Die maximale Sinusknotenerholungszeit (max. SKEZ) stellte das längste Zeitintervall dar, das nach Anwendung verschiedener Stimulationsfrequenzen beobachtet wird. Die korrigierte Sinusknotenerholungszeit (KSKEZ) errechnet sich aus der Differenz von SKEZ und der mittleren Länge des Sinuszyklus vor der jeweiligen Stimulation.

Bei der schnellen atrialen Stimulation wird mit Frequenzen oberhalb des Eigenrhythmus des Patienten begonnen und eine Stimulationsfrequenzsteigerung um jeweil 10 Schläge/min vorgenommen bis zu einer maximalen Stimulationsfrequenz von 170 - 180/min. Die Stimulationsdauer beträgt 1 min. Bei jeder Stimulationsfrequenz wird die zugehörige SKEZ gemessen. Die der Unterbrechung der Stimulation folgenden spontanen Herzaktionen wurden bei allen Patienten zusätzlich analysiert.
Bei der atrialen Einzelstimulation (85, 91, 102) wird nach jeder 8. spontanen Vorhofaktion eine atriale Zusatzerregung elektrisch induziert bei kontinuierlicher Zunahme der Vorzeitigkeit (10 ms). Die Einzelstimuli sind von 2 ms Dauer und doppelter diastolischer Schwellenreizstromstärke und werden auf das distale Elektrodenpaar abgegeben. Die Einzelstimulation wird bis zur Erreichung der Refraktärzeit des Vorhofs durchgeführt.

Folgende Meßgrößen werden bestimmt:

1. Zeitintervall zwischen zwei spontanen Vorhoferregungen vor Erzeugung der Zusatzerregung: $a_1 - a_1$,
2. Stimulationsintervall (Abstand zwischen der letzten spontanen Vorhofaktion und der durch den Stimulationsimpuls hervorgerufenen atrialen Zusatzerregung): $a_1 - a_2$,
3. postextrasystolisches Intervall (Abstand zwischen der atrialen Zusatzerregung und der nächsten spontanen vom Sinusknoten übergeleiteten Vorhofaktion): $a_2 - a_3$,

4. der dem postextrasystolischen Intervall $a_2 - a_3$ folgende Zyklus $a_3 - a_4$.

Die Länge des postextrasystolischen Intervalls $a_2 - a_3$ wird als Funktion des Stimulationsintervalls $a_1 - a_2$ graphisch dargestellt. Ein postextrasystolisches Vorhofintervall ist dann kompensatorisch (die Summe aus Stimulations- und postextrasystolischem Intervall entspricht dem Zweifachen des Sinusgrundzyklus), wenn die ektope Vorhofaktion den Schrittmacher nicht zu beeinflussen vermochte. Dagegen wird angenommen, daß eine nichtkompensatorische Pause (die Summe aus Stimulations- und postextrasystolischem Intervall beträgt weniger als das Zweifache des Sinusgrundzyklus) eine vorzeitige Depolarisation des Sinusknotens durch die heterotope Erregung kennzeichnet (10).

Dementsprechend setzt sich am Übergang von der kompensatorischen zur nichtkompensatorischen Pause das postextrasystolische Intervall zusammen aus dem Sinusgrundzyklus sowie der Summe aus retrograder und antegrader sinuatrialer Leitungszeit. Unter der Voraussetzung, daß der Sinuszyklus mit dem Vorhofzyklus identisch ist, und daß retrograde und antegrade Leitungszeit gleich sind, entfällt die Hälfte der Differenz aus postextrasystolischem Intervall und Vorhofzyklus auf die einfache sinuatriale Leitungszeit (91).

Für die Kalkulation der sinuatrialen Leitungszeit wurde das postextrasystolische Intervall herangezogen, welches bei längstem Stimulationsintervall nichtkompensatorisch war; d.h. am Übergang von der kompensatorischen zur nichtkompensatorischen Pause (Abb. 6).
In einigen Fällen konnte ein stimulationsbedingter "Pacemaker-Shift" beobachtet werden. Dieses elektrophysiologische Phänomen ist durch eine Konfigurationsänderung des atrialen Elektrogramms (AE) und Zunahme der Vorhofzykluslänge bei gleichzeitiger Änderung der P-Wellenkonfiguration im Oberflächenelektrokardiogramm gekennzeichnet. Unter der Annahme, daß der "Pacemaker-Shift" die Ankunft der ektopen

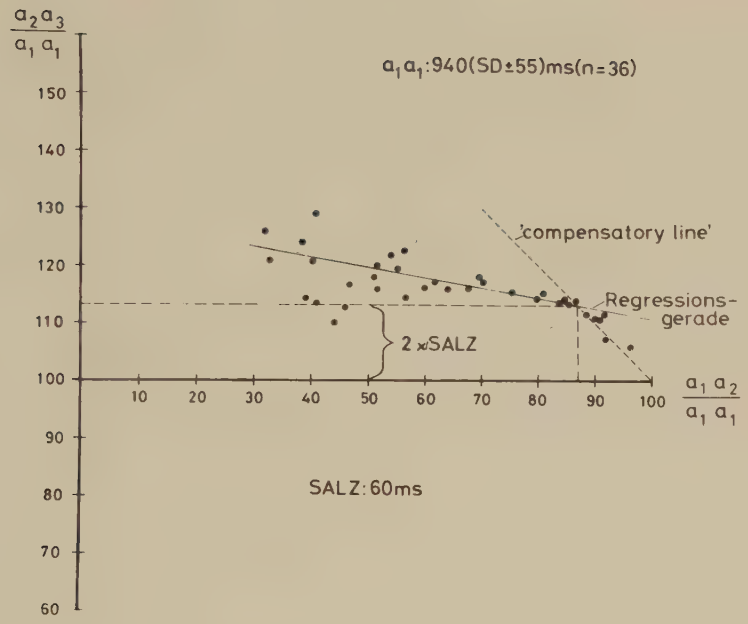

Abb. 6: Postextrasystolisches Intervall a_2 - a_3 als Funktion des Stimulationsintervalls a_1 - a_2.
Beide Werte sind auf das vorangehende a_1-a_1 Intervall = 940 ms ± 55 (± SD) (n = 36) bezogen. Der Übergang vom kompensatorischen zum nichtkompensatorischen a_2-a_3 Intervall liegt bei einem Stimulationsintervall von 87 % des a_1-a_1 Intervalls. Die Differenz aus postextrasystolischem Intervall a_2-a_3 an diesem Punkt (113 %) und dem spontanen Vorhofzyklus a_1-a_1 (100 %) repräsentiert die Leitungszeit in und aus dem Sinusknoten (SK): d.h. die Summe der Leitungszeiten vom Vorhof zum SK plus der vom SK zum Vorhof. Die Hälfte der gesamten Leitungszeit (antegrad + retrograd) ergibt die sog. "einfache" sinuatriale Leitungszeit; in diesem Fall = 60 ms.

Erregung im Sinusknoten anzeigt, kann beurteilt werden, ob der vorzeitige Impuls den Sinusknoten depolarisiert hat. Deshalb kann das Auftreten eines "Pacemaker-Shifts" zusätzlich zu der oben beschriebenen Methode zur Bestimmung der sinuatrialen Leitungszeit herangezogen werden (96). Als weitere Hilfsmethode wurde der Schnittpunkt der Regressionsgeraden durch die Punkte der nichtkompensatorischen Pause und der "Compensatory-Line" bestimmt (siehe Abb. 6).

3. Statistik

Die Berechnung der Standardabweichung von Mittelwerten zweier unverbundener Kollektive erfolgte anhand des FISHER - Testes (76). Danach berechnet sich die Testgröße t nach der Formel:

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}}$$

Das Quadrat der Standardabweichung läßt sich folgendermaßen errechnen:

$$s^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}$$

Der Korrelationskoeffizient r und die Größen A und B der linearen Regressionsfunktion $y = A + Bx$ wurden nach folgender Gleichung berechnet:

$$r = \frac{\sum xy - n\bar{x}\bar{y}}{\sqrt{(\sum x^2 - n\bar{x}^2)(\sum y^2 - n\bar{y}^2)}}$$

$$A = \bar{y} - B\bar{x}$$

$$B = \frac{\sum xy - n\bar{x}\bar{y}}{\sum x^2 - n\bar{x}^2}$$

Zur statistischen Überprüfung der Meßergebnisse der Ajmalinuntersuchung wurde auch der WILCOXON - Test für gepaarte Meßwerte herangezogen.

Der Test gilt als verteilungsfreies Analogon zum t-Test für gepaarte Meßwerte. Zunächst wird festgelegt, wie die Differenzen gebildet werden sollen, ob "vor" - "nach" oder "nach" - "vor". Es werden die Differenzen mit Vorzeichen eingetragen. Danach werden die Absolutwerte der Differenzen in Ränge transformiert. Schließlich werden die Ränge der Differenzen mit den seltenen Vorzeichen addiert. Die Summe T ist dann die Prüfgröße.

Da es sich beim WILCOXON - Test um einen Symmetrietest um den Median der Differenzen handelt, werden zwei kritische Punkte festgelegt, die angeben, wie weit Abweichungen von der Symmetrie um den Median noch auf den Zufall zurückzuführen sind. Erreicht oder überschreitet das Prüfmaß die kritischen Punkte nach außen, dann wird die Alternativhypothese angenommen (39).

4. Ergebnisse und Diskussion

Kontrollkollektiv:

Bei einer Kontrollgruppe (Gruppe C) von 13 Patienten, bei denen weder klinische noch elektrokardiographische Hinweise auf eine gestörte Sinusknotenfunktion bestanden, wurde eine Sinusknotenerholungszeit (SKEZ) von 1172 ms ± 200 ms (± SD) und eine sinuatriale Leitungszeit (SALZ) von 66 ms ± 17 ms (± SD) bestimmt (Tabelle 3).

Im Kontrollkollektiv bewegten sich die Werte für die einfache SALZ von 40 bis 95 ms. Unter der einfachen SALZ wird die Hälfte der Zeit verstanden, die ein Impuls benötigt, um vom Vorhof zum Sinusknoten und zum Vorhof zurückgeleitet zu werden, unter der vereinfachten Annahme gleicher Leitungseigenschaften in beiden Richtungen (s.o.).

Die Werte für die SKEZ korrelieren gut mit den von anderen Arbeitsgruppen gemessenen (32, 51, 72, 103). Eine Übersicht über in der Literatur mitgeteilte Normalwerte für die SKEZ gibt Tabelle 4. Für die SALZ werden von SEIPEL (85) und DHINGRA (17, 18) wesentlich längere Zeiten angegeben. Diese Arbeitsgruppen bestimmten zur Berechnung der SALZ nicht das postextrasystolische Vorhofintervall am Übergang von der kompensatorischen zur nichtkompensatorischen Pause (66, 92, 93), sondern zogen zur Kalkulation der SALZ das mittlere nichtkompensatorische Vorhofintervall heran (17, 80, 85, 102, 104). Die verschiedenen Werte für die SALZ können z.T. aus der unterschiedlichen Länge des mittleren postextrasystolischen Intervalls im Bereich der nichtkompensatorischen Pause und dem am Übergang gemessenen Intervall erklärt werden. So wird bei Patienten mit sehr regelmäßigem Sinusrhythmus überwiegend eine kontinuierliche Zunahme der nichtkompensatorischen Pause bei zunehmender Vorzeitigkeit der Stimulation beobachtet. Andererseits fanden wir bei Patienten mit bradykardem und/oder unregelmäßigem Grundrhythmus auch ein weitgehend konstantes Verhalten der postextrasystolischen Intervalle. Diese Form der

DIAGNOSTISCHE VORHOFSTIMULATION	HERZFREQUENZ [min^{-1}]	MAX. SINUSKNOTEN-ERHOLUNGSZEIT [ms]	SINUATRIALE LEITUNGSZEIT [ms]
KONTROLLE	71 ± 14 n = 13	1172 ± 200 n = 13	66 ± 17 n = 13
p	ns	< 0,001	< 0,001
SINUSKNOTEN SYNDROM	62 ± 12 n = 40	1859 ± 1068 n = 40	110 ± 31 n = 34*

*Berechnung der sinuatrialen Leitungszeit bei 6 Pat. nicht möglich wegen ausgeprägter Sinusarrhythmie

Tabelle 3: Ergebnisse der Vorhofstimulation von 13 Kontroll-patienten und 40 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom.

Sinusknotenerholungszeit (SKEZ) bei Patienten mit und ohne Sinusknotensyndrom

Autoren	SKEZ	
	Kontrolle	Sinusknotensyndrom
Breithardt et al., 1977	1044 ms ± 216 (n=20)	2110 ms + 1269 (n=41)
Delius et al., 1975		2925 ms + 331 (n=21)
Kulbertus et al., 1975	1100 ms ± 190 (n=30)	
Mandel et al., 1971, 1972	1041 ms ± 56 (n=43)	3087 ms + 464 (n=31)
Rostock u. v. Knorre, 1976	1153 ms ± 122 (n=15)	
Eigene Befunde (59)	1172 ms ± 200 (n=13)	1859 ms + 1068 (n=40)

Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung in ms.

Tabelle 4: Übersicht über in der Literatur mitgeteilte Normalwerte für die Sinusknotenerholungszeit.

Sinusknotenantwort war regelmäßig mit einer größeren Streuung der a_2-a_3-Intervalle verbunden. Aus Tierversuchen (10) ist gesichert, daß es nach vorzeitiger Depolarisation des Sinusknotens durch eine ektope Vorhoferregung zu einer Depression des Schrittmachers, d.h. zu einer Verlängerung der Schrittmacherperiode infolge eines "Pacemaker-Shifts" (s.o.) kommen kann. Ist aber der Sinuszyklus nach Stimulation länger als zuvor, so errechnet sich nach der Methode von STRAUSS et al. (102) eine längere als die tatsächliche SALZ. Andererseits konnten MILLER und STRAUSS (68) zeigen, daß der Übergang zu einem nichtkompensatorischen Vorhofintervall nicht exakt anzeigt, daß die dominierenden Schrittmacherfasern von der retrograden Vorhoferregung erreicht werden. Statt dessen kennzeichnet der Übergang die vorzeitige Depolarisation latenter Schrittmacherzellen (94). Die resultierende Pause, die kürzer als eine kompensatorische ist, wird erklärt mit einer elektrotonischen Interaktion zwischen latenten Schrittmacherzellen, die depolarisiert wurden, und den benachbarten, dominierenden Schrittmacherzellen, die von der Vorhoferregung nicht erreicht wurden (68). Demzufolge wird die nach der von uns verwendeten Methode (91, 92, 93) kalkulierte SALZ nicht die Leitung zwischen "echter" Schrittmacherzelle und dem Vorhof repräsentieren, sondern eher die zwischen den benachbart liegenden, latenten Schrittmacherzellen und dem Vorhof (94).

Eine weitere Erklärung für die differenten Meßergebnisse der SALZ ist in der unterschiedlich gehandhabten Positionierung des Vorhofkatheters zu suchen: Eine Ableitung von basalen Vorhofabschnitten läßt eine Zunahme der als sinuatrial gedeuteten intraatrialen Leitung erwarten (106). Bei Stimulation in der Nähe des Sinusknotens muß sowohl mit einer direkten Beeinflussung des Schrittmachers, als auch mit der Freisetzung der Transmittersubstanzen Acetylcholin und Noradrenalin gerechnet werden (1). Es wurde daher von uns eine Ableitung von kranialen Vorhofabschnitten und ein davon kaudal gelegener Stimulationsort gewählt.

Bei Tierversuchen konnten sinuatriale Leitungszeiten gemessen werden,

Sinuatriale Leitungszeit (SALZ) bei Patienten mit und ohne Sinusknotensyndrom

	SALZ	
Autoren	Kontrolle	Sinusknotensyndrom
Breithardt et al., 1977	82 ms ± 19 (n=20)	126 ms ± 47 (n=41)
Crook et al., 1977	112 ms ± 30 (n=11)	128 ms ± 27 (n= 14)
Dhingra et al., 1975	92 ms ± 30 (n=36)	
Masini et al., 1975	70 ms ± 15 (n=18)	127 ms ± 24 (n= 7)
Rostock u. v. Knorre, 1976	98 ms ± 11 (n=15)	
Strauss et al., 1976		103 ms ± 55 (n= 16)
Eigene Befunde (59)	66 ms ± 17 (n=13)	110 ms ± 31 (n=34)

Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung in ms.

Tabelle 5: Auswahl der in der Literatur mitgeteilten Normalwerte für die sinuatriale Leitungszeit.

die mit denen in Tab. 5 genannten, eigenen Befunden gut übereinstimmen (36, 82, 98, 101, 114). Die Tabelle 5 gibt eine Auswahl der in der Literatur mitgeteilten Normalwerte für die sinuatriale Leitungszeit wieder.

Patienten mit Sinusknotendysfunktion

Bei 40 Patienten mit klinischen und elektrokardiographischen Hinweisen auf eine Sinusknotenfunktionsstörung waren die SKEZ und die SALZ gegenüber dem Kontrollkollektiv deutlich verlängert (vgl. Tabelle 3). Die Werte für die maximale SKEZ bewegten sich zwischen 880 ms und 5580 ms, im Mittel wurde ein Wert von 1859 ms $\pm$ 1068 ms ($\pm$ SD) errechnet.
Für die SALZ fanden sich Werte zwischen 45 ms und 165 ms, im Mittel 110 $\pm$ 31 ms ($\pm$ SD).
Die Ergebnisse für die SKEZ stimmen mit denen anderer Autoren überein (16, 64, 72, 86).
Bei Benutzung der gleichen Bestimmungsmethode für die SALZ wie in dieser Studie, fanden MASINI et al. (66) bei 7 Patienten mit sinuatrialem Block Leitungszeiten von durchschnittlich 126,5 ms.

Bei einzelnen Patienten kann bei sorgfältiger Analyse der Oberflächen- und intrakardialen Potentialableitungen ein Wechsel des Schrittmacherzentrums ("Pacemaker-Shift") als Reaktion des Sinusknotens auf vorzeitige atriale Einzelstimulation erkannt werden (s.o.). Neben ihrem elektrophysiologischen Interesse erlauben diese Beobachtungen alternativ zur Messung der a_2-a_3-Intervalle eine zweite Beurteilungsmöglichkeit der sinuatrialen Leitungszeit: nimmt man an, daß ein Pacemaker-Shift die vorzeitige Depolarisation des Sinusknotens durch eine Vorhofextrasystole anzeigt, so kann mit Hilfe dieses Phänomens beurteilt werden, welche Vorzeitigkeit des Extraschlages notwendig ist, damit dieser retrograd zum Sinusknoten geleitet wird (s.o.).
Abb. 7 zeigt die Originalregistrierung eines Pacemaker-Shifts bei einem 69-jährigen Patienten mit Sinusknoten-Syndrom nach Injektion von 1 mg

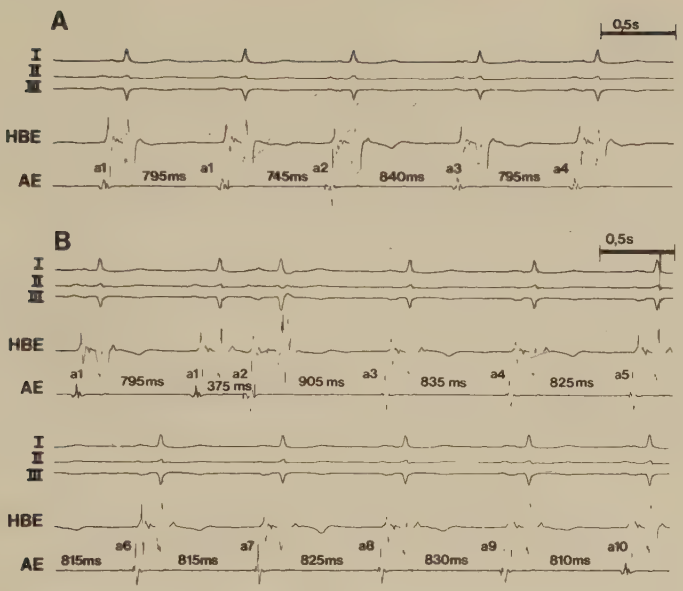

Abb. 7: Ableitung I, II, III, His-Bündel-Elektrogramm (HBE) und atriales Elektrogramm (AE) während vorzeitiger atrialer Einzelstimulation nach Atropin (1 mg i.v.) bei einem 69-jährigen Patienten mit Sinusknoten-Syndrom.

A: Nach 2 spontanen, sinusknoteninduzierten Vorhofaktionen folgt der spät in die atriale Diastole einfallenden, stimulationsbedingten Vorhofextrasystole eine kompensatorische Pause (745 ms + 840 ms $\approx$ 2 mal 795 ms). Die 5 spontanen, dem Extrastimulus vorangehenden Vorhofzyklen dauerten zwischen 785 ms und 795 ms.

B: Kontinuierliche Aufzeichnung von 10 Vorhofzyklen. Einem Stimulationsintervall von 375 ms folgt eine nichtkompensatorische Pause (375 ms + 905 ms $<$ 2 mal 795 ms). Die

Fortsetzung Abb. 7:

der Vorhofaktion a_2 vorangehenden 3 Vorhofzyklen währten zwischen 795 ms und 800 ms. Die Änderung des Vorhofkomplexes ist sowohl im atrialen Elektrogramm als auch im Oberflächen-EKG zu beobachten (die den Vorhofaktionen a_3 und a_4 entsprechenden P-Wellen sind in Ableitung III negativ und in Ableitung II isoelektrisch). Im HBE jedoch ist keine Änderung zu beobachten. Die Vorhofaktionen a_5 bis a_8 zeigen die Rückkehr zu schwach positiven P-Wellen in Ableitung II, doch die P-Wellen in Ableitung III bleiben negativ. Mit dem Wiedererscheinen des initial negativen Vektors im atrialen Elektrogramm bei a_9 und noch deutlicher bei a_{10}, nehmen die P-Wellen wieder ihre ursprüngliche Form an (positiv in II, biphasisch in III).

Die der vorzeitigen Aktion folgenden Vorhofzyklen sind bis a_8 - a_9 verlängert. Ab a_9 - a_{10} zeigt sich die Tendenz zur Normalisierung der Zykluslänge (Nach 96).

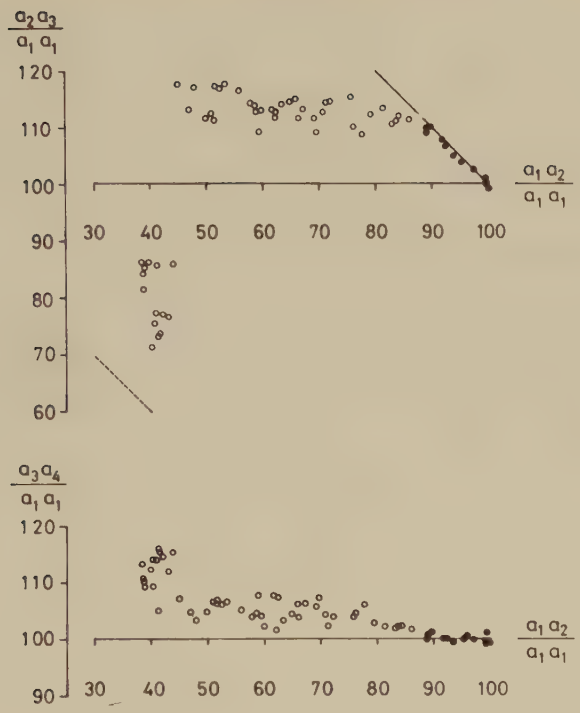

Abb. 8: Resultat der vorzeitigen atrialen Einzelstimulation, gleicher Patient wie in Abb. 7.

Postextrasystolisches Intervall a_2-a_3 (oben) und post-post-extrasystolisches Intervall a_3-a_4 (unten) als Funktion des Stimulationsintervalls a_1-a_2 bei einem 69-jährigen Patienten nach Injektion von 1 mg Atropin i.v. Alle Intervalle sind in % des vorangegangenen Sinusgrundzyklus a_1-a_1 ausgedrückt. Die durchgezogene Linie repräsentiert den geometrischen Ort der Werte für kompensatorische Pausen (die sog. compensatory line).

a_1-a_1 = 795 ± 13 ms (± SD) (n = 62). Die ausgefüllten Kreise stehen für a_2-a_3 und a_3-a_4 Intervalle, bei denen die spontanen Vorhofkomplexe unverändert sind (Beispiel A, Abb. 7).

Fortsetzung Abb. 8:

Die Ringe zeigen a_2-a_3 und a_3-a_4 Intervalle an, bei denen eine Konfigurationsänderung des Vorhofkomplexes a_3 deutlich wurde (Beispiel B, Abb. 7).

Es wird angenommen, daß sich die ektope Depolarisation des SK am Übergang von der Phase der kompensatorischen Pausen zu der der nichtkompensatorischen Pausen ereignet (bei ungefähr 87,5 % Vorzeitigkeit). Die kalkulierte SALZ beträgt 50 ms. In der Phase der nichtkompensatorischen Pausen nehmen die a_2-a_3 und a_3-a_4 Intervalle langsam aber stetig zu. (Nach 96)

Atropin i.v. In Abb. 8 ist die Beziehung zwischen der Länge des a_1-a_2- und a_2-a_3-Intervalls bei dem gleichen Patienten gezeigt.

Aufgrund der Korrelation zwischen Auftreten eines Pacemaker-Shifts und Länge des a_2-a_3-Intervalls muß geschlossen werden, daß in diesem Falle die Zusatzerregung den Sinusknoten exakt in dem Moment erreicht hat, in dem die Länge von a_2-a_3 von einem kompensatorischen zu einem nichtkompensatorischen Intervall übergeht. Innerhalb der nichtkompensatorischen Pause nimmt a_2-a_3 mit zunehmender Verkürzung von a_1-a_2 kontinuierlich an Länge zu. Dies stellt ein Argument für die Auffassung dar, daß in diesem Falle die a_2-a_3-Länge am Übergang zur nichtkompensatorischen Pause - und nicht die nichtkompensatorische Pause - als Ausgangspunkt zur Berechnung der sinuatrialen Leitungszeit gewählt werden sollte. Wenn jedoch das mittlere postextrasystolische Intervall zur Kalkulation der SALZ herangezogen wird, ergeben sich wesentlich längere sinuatriale Leitungszeiten (12, 104).

Die Abb. 9 zeigt eine Gegenüberstellung von klinischen Daten und invasiv gewonnenen elektrophysiologischen Befunden. Jeder der 40 Patienten bot Symptome, die ein Sinusknoten-Syndrom vermuten ließen. Bei 38/40 der Patienten konnten pathologische Elektrokardiogramme registriert werden. Die SALZ war bei 26/40 der Patienten verlängert. Bei 6 Patienten war eine exakte Kalkulation der SALZ wegen ausgeprägter Sinusarrhythmie nicht möglich. Die max. SKEZ war bei 23/40 der Patienten pathologisch verlängert. Das Patientengut wurde nach dem klinischen Schweregrad in zwei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe A: 20 Sinusknotenkranke, die medikamentös behandelt werden konnten.

Gruppe B: 20 Sinusknotenkranke, die einer Schrittmacherbehandlung zugeführt werden mußten.

Abb. 10 zeigt eine Gegenüberstellung der Häufigkeiten klinischer Symptome in den beiden Gruppen A und B. Es bestand kein wesentlicher Unterschied zwischen Gruppe A und B bezüglich der Häufigkeit der klinischen

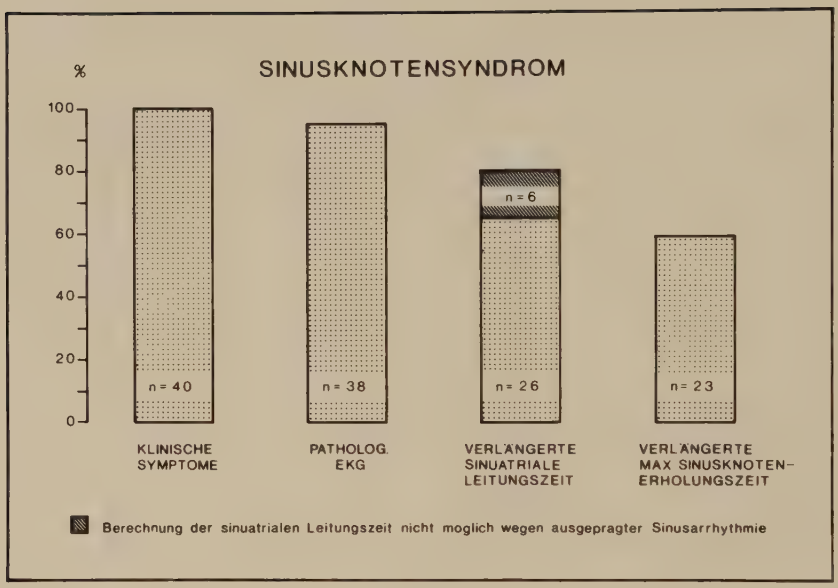

Abb. 9: Korrelation von klinischen Symptomen und EKG-Befunden mit den Ergebnissen der diagnostischen Vorhofstimulation bei 40 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom.

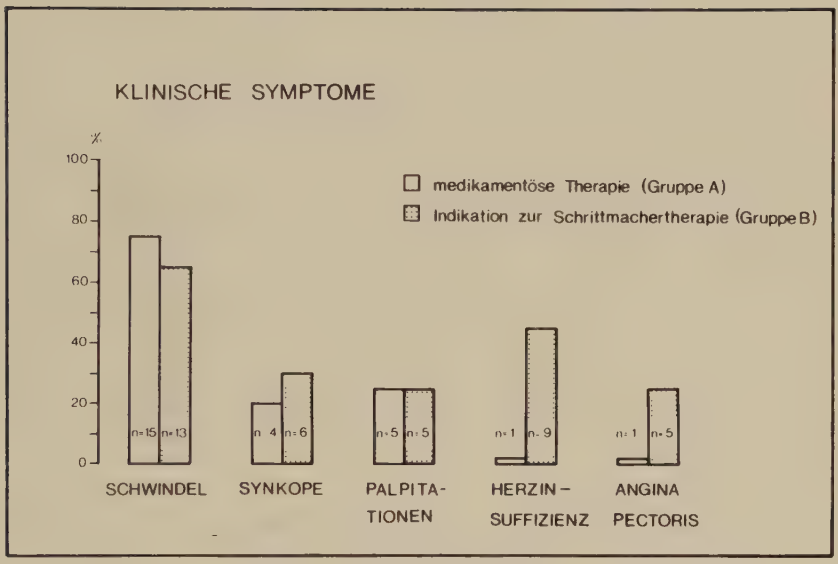

Abb. 10: Aufschlüsselung der klinischen Symptome von 40 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom, von denen 20 konservativ behandelt werden konnten und 20 einer Schrittmacherimplantation bedurften.
In jeder Säule entspricht n = 20 100 %.

Symptome Schwindel, Synkopen und Palpitationen. Die Symptome Herzinsuffizienz und Angina pectoris jedoch waren in der Gruppe der schrittmacherbedürftigen Patienten wesentlich häufiger.

Das alleinige oder gemeinsame Auftreten klinischer Symptome ist aus Tabelle 6 ersichtlich.
In Abb. 11 sind die pathologischen EKG-Befunde der Gruppe A und B gegenübergestellt. In Tabelle 7 sind die EKG-Abnormitäten für jeden Patienten der Gruppe A und B einzeln aufgeführt. Nur 2 Patienten der Gruppe A boten keine pathologischen Herzstromkurven. Bei 16/20 der schrittmacherbedürftigen Patienten fand sich eine Sinusbradykardie, wohingegen bei den konservativ behandelten Patienten die Sinusbradykardie nur bei 9/20 auftrat. Nur geringe Unterschiede bestanden zwischen Gruppe A und B bezüglich Sinusknotenstillstand, Vorhoftachykardie, Vorhofflattern und -flimmern. Die Sinusknotenfunktionsstörung war in 5 Fällen der Gruppe A und in 9 Fällen der Gruppe B mit AV-Überleitungsstörungen vergesellschaftet.
Die elektrophysiologischen Daten der Schrittmacherpatienten (Gruppe B) und der konservativ behandelbaren (Gruppe A) wurden mit denen der Kontrollgruppe (Gruppe C) verglichen (Abb. 12). Die Sinusknotenfrequenz war in der Gruppe der Schrittmacherpatienten deutlich niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zwischen Gruppe A und C ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich dieses Parameters feststellen. Ein ähnliches Verhalten zeigte sich für die SKEZ. Die max. SKEZ war deutlich verlängert bei den Patienten der Gruppe B, Gruppe A hingegen zeigte keine Verlängerung der max.SKEZ gegenüber der Kontrollgruppe C. Ein völlig anderes Verhalten boten die Werte der SALZ. Gegenüber der Kontrollgruppe C war die SALZ beider Gruppen A und B signifikant verlängert. Dagegen zeigten Gruppen A und B keinen signifikanten Unterschied bezüglich der SALZ. Nach intravenöser Injektion von 1 mg Atropin stieg die Sinusknotenfrequenz bei den Patienten der Gruppe A von durchschnittlich 67 $\pm$ 13/min auf 91 $\pm$ 16/min. Die Ansprechbarkeit

auf Atropin war bei den Schrittmacherpatienten mit einer mittleren Ausgangsfrequenz von 55 ± 12/min und einem Anstieg auf 77 ± 11/min deutlich herabgesetzt. Auch die Verkürzung der SKEZ nach Atropin-Applikation war bei den Patienten der Gruppe A ausgeprägter als bei den Schrittmacherpatienten.

KLINISCHE SYMPTOME

Gruppe A (medikamentöse Therapie)

Nr.	Geschl. Alter	Schwindel	Herzinsuff.	Synkope	Angina pect.	Palpitationen
1	♀ 57	⊕	–	–	–	–
2	♀ 66	⊕	–	–	–	–
3	♂ 20	⊕	–	–	–	–
4	♂ 33	–	–	⊕	–	⊕
5	♂ 37	⊕	–	–	–	–
6	♂ 69	⊕	–	–	⊕	–
7	♀ 45	⊕	–	⊕	–	–
8	♂ 75	⊕	–	⊕	–	–
9	♂ 50	⊕	–	–	–	–
10	♂ 28	⊕	–	–	–	⊕
11	♀ 49	⊕	–	–	–	–
12	♀ 60	⊕	–	–	–	–
13	♂ 17	⊕	–	–	–	–
14	♀ 20	–	–	⊕	–	–
15	♂ 35	⊕	–	–	–	⊕
16	♀ 53	–	–	–	–	⊕
17	♂ 57	–	⊕	–	–	–
18	♀ 50	⊕	–	–	–	–
19	♂ 63	⊕	–	–	–	–
20	♂ 64	–	–	–	–	⊕

Gruppe B (Schrittmachertherapie)

Nr.	Geschl. Alter	Schwindel	Herzinsuff.	Synkope	Angina pect	Palpitationen
1	♂ 74	⊕	–	–	–	–
2	♂ 53	⊕	–	–	⊕	–
3	♀ 62	⊕	–	–	–	–
4	♀ 41	⊕	⊕	–	–	–
5	♀ 67	–	–	–	–	⊕
6	♀ 57	–	–	–	⊕	–
7	♂ 63	–	⊕	–	⊕	–
8	♂ 71	–	⊕	–	–	⊕
9	♀ 59	⊕	–	⊕	⊕	–
10	♂ 55	⊕	⊕	–	–	⊕
11	♂ 64	⊕	–	–	–	–
12	♀ 70	⊕	⊕	–	–	–
13	♀ 48	⊕	–	–	–	–
14	♂ 50	–	–	⊕	–	–
15	♂ 55	–	⊕	–	–	⊕
16	♀ 58	⊕	⊕	⊕	–	–
17	♀ 75	–	–	⊕	–	–
18	♀ 61	⊕	⊕	⊕	–	⊕
19	♀ 69	⊕	⊕	–	–	–
20	♂ 71	⊕	–	⊕	⊕	–

Tabelle 6: Klinisches Bild der medikamentös behandelten und schrittmacherbedürftigen Patienten mit Sinusknoten-Syndrom.

⊕ : Symptom vorhanden

– : Symptom nicht vorhanden

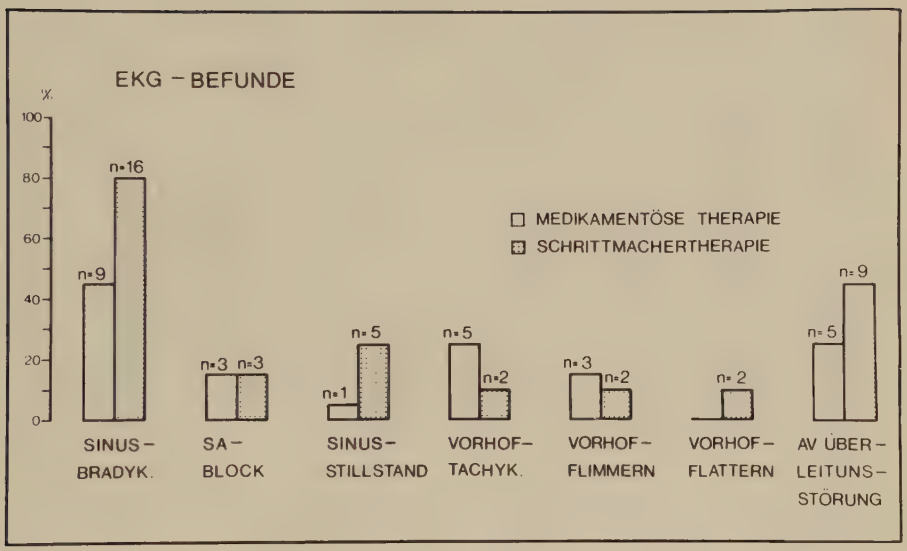

Abb. 11: Häufigkeit von pathologischen EKG-Befunden bei den medikamentös behandelten und schrittmacherbedürftigen Patienten mit Sinusknoten-Syndrom.

(n = 20 entspricht 100 %)

EKG-BEFUNDE

Gruppe A (medikamentöse Therapie)

Nr	Geschl. Alter	Sinus-bradyk	SA-Block	Sinuskn. Stillst	Suprav Tachyk	Vorhof-flimmern	Vorhof-flattern	AV-Uberltg.storg.
1	♀ 57	–	⊕	–	⊕	⊕	–	–
2	♀ 66	⊕	–		–	–	·	⊕
3	♂ 20	–	–		–	–	–	⊕
4	♂ 33	–	–	–	–	⊕	–	–
5	♂ 37	⊕	–	–	⊕	–	⊕	–
6	♂ 64	–	⊕	–	–	–	–	–
7	♂ 69	–	–	–	–	–	–	⊕ ✸
8	♀ 45	⊕	–	–	⊕	–	–	–
9	♂ 75	⊕	–	–	–	–	–	⊕
10	♂ 50	⊕	–	–	–	–	–	⊕
11	♂ 28	–	–	–	–	⊕	–	–
12	♀ 49	⊕	–	–	–	–	–	–
13	♀ 60	–	⊕	–	–	–	–	–
14	♂ 17	–	–	⊕	–	–	–	–
15	♀ 20	–	–	–	–	–	–	–
16	♂ 35	–	–	–	⊕	–	–	–
17	♀ 53	⊕	–	–	–	–	–	–
18	♂ 57	⊕	–	–	–	–	⊕	–
19	♀ 50	⊕	–	–	⊕	–	–	–
20	♂ 63	–	–	–	–	–	–	–

Gruppe B (Indikation zur Schrittmacherimplantation)

Nr	Geschl. Alter	Sinus-bradyk	SA-Block	Sinuskn. Stillst	Suprav Tachyk.	Vorhof-flimmern	Vorhof-flattern	AV-Uberltg.storg.
1	♂ 74	–	–	–	–	–	–	⊕ ✸
2	♂ 53	⊕	–	–	–	–	–	⊕
3	♀ 62	⊕	–	–	–	–	–	–
4	♀ 41	⊕	–	–	–	–	–	⊕
5	♀ 67	⊕	–	–	–	–	–	⊕
6	♀ 57	⊕	–	⊕	–	–	–	–
7	♂ 63	⊕	–	–	⊕	⊕	–	–
8	♂ 71	⊕	–	–	–	⊕	–	–
9	♀ 59	⊕	–	⊕	–	–	–	⊕
10	♂ 55	–	–	⊕	⊕	–	–	–
11	♂ 64	⊕	–	–	–	–	–	–
12	♀ 70	⊕	⊕	–	–	–	–	–
13	♀ 48	⊕	⊕	–	–	–	–	–
14	♂ 50	–	–	–	–	–	–	⊕
15	♂ 55	⊕	–	–	–	–	–	⊕
16	♀ 58	⊕		⊕	–		–	–
17	♀ 75	–	–	–	–	–	–	⊕ ✸
18	♀ 61	⊕	⊕	–	–	–	–	–
19	♀ 69	⊕	–	⊕	–	–	–	
20	♂ 71	⊕	–	–	–	–	·	⊕ ✸

✸ Hypersensitiver Carotissinus

Tabelle 7: Häufigkeit von pathologischen EKG-Befunden in Gruppe A (medikamentöse Therapie) und Gruppe B (Schrittmacherpatienten).

⊕ : Rhythmusstörung erkennbar

– : Rhythmusstörung nicht erkennbar

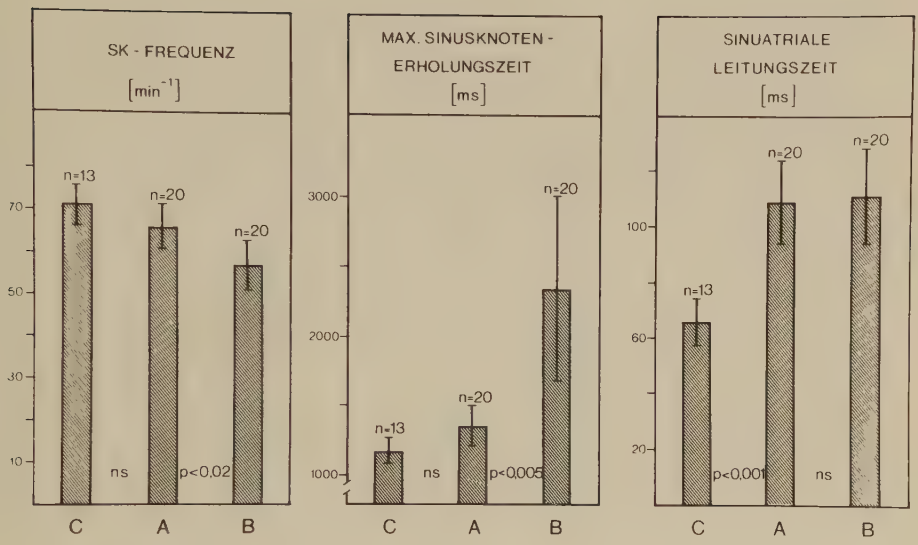

Abb. 12: Spontane Sinusknotenfrequenz, maximale Sinusknotenherholungszeit und "einfache sinuatriale Leitungszeit" bei einem Kontrollkollektiv von 13 Patienten (C), 20 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom, bei denen aufgrund der klinischen und elektrokardiographischen Befunde eine Schrittmacherimplantation als nicht notwendig erachtet wurde (A), sowie 20 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom, bei denen eine Schrittmacherimplantation vorgenommen wurde (B).

Die Spontanfrequenz nimmt mit zunehmendem Ausmaß der Sinusknotenschädigung ab; umgekehrt nimmt die maximale Sinusknotenerholungszeit zu. Während die Bestimmung der "einfachen sinuatrialen Leitungszeit" ebenfalls eine Diskriminierung zwischen normaler und pathologischer Sinusknotenfunktion erlaubt,

Fortsetzung Abb. 12:

korreliert sie nicht mit dem Schweregrad der Sinusknotenerkrankung, s. auch Text.
Die statistischen Angaben beziehen sich auf Vergleich der Kollektive rechts und links von den jeweils angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten.

5. Therapie des Sinusknoten-Syndroms

Grundsätzlich lassen sich die bradykarden Formen des Sinusknoten-Syndroms medikamentös behandeln. In Frage kommen Belladonna-Präparate sowie Sympathikomimetika (Tabelle 8). Die klinischen Erfahrungen zeigen aber, daß weder Belladonna-Präparate noch sympathikomimetisch wirksame Medikamente auf lange Sicht die Herzfrequenz derart steigern können, daß schwere Komplikationen verhindert werden können (6, 33, 52, 78, 81, 88). Wegen der häufig notwendigen hohen Dosierung ist zudem mit dem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen.

Antiarrhythmika (Chinidin, Verapamil, Beta-Rezeptorenblocker) können nur in sehr wenigen Fällen angewandt werden, da sie eine Sinusknotendepression begünstigen, die zu bradykarden Rhythmusstörungen Anlaß geben kann. Besondere Schwierigkeiten bereitet die medikamentöse Therapie des Tachykardie-Bradykardie-Syndroms, da frequenzsteigernde Pharmaka eine Tachykardie induzieren können, und andererseits frequenzsenkende Medikamente die Tachykardie beseitigen, zugleich aber den Grundrhythmus kritisch verlangsamen können. Die Wirkung von Digitalis beim Sinusknoten-Syndrom wird unterschiedlich beurteilt. Während einige Autoren keinen wesentlichen frequenzsenkenden Glykosideinfluß beobachteten (23), wiesen einige Untersuchungen darauf hin, daß Digitalis potentiell gefährliche Nebenwirkungen im Sinne einer Depression der Sinusknotenautomatie auch in therapeutischer Dosierung bei einzelnen Patienten mit Sinusknoten-Syndrom haben kann (90, 95, 100). Bei wechselnden Rhythmen (intermittierendes Vorhofflimmern) kommt zur Embolieprophylaxe eine Antikoangulantientherapie in Frage. Die Implantation eines elektrischen Schrittmachers stellt in den meisten Fällen mit klinisch relevantem Sinusknoten-Syndrom das Mittel der Wahl dar. Dies umso mehr, als häufig erst nach Pacemaker-Implantation eine wirksame medikamentöse Therapie möglich wird (Digitalis, Antiarrhythmika). Durch die gleichzeitige Anwendung von Pacemaker

THERAPIE DES SINUSKNOTENSYNDROMS

A. MEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN:
- ATROPIN
- SYMPATHICOMIMETICA
- ANTIARRHYTHMICA
  (AJMALIN, CHINIDIN, VERAPAMIL,
  BETA-REZEPTORENBLOCKER)
- DIGITALIS (?)

B. SCHRITTMACHER-STIMULATION:
- PACEMAKERIMPLANTATION
  - ATRIALE STIMULATION
  - VENTRIKULÄRE STIMULATION
  - BIFOKALE STIMULATION
- PROGRAMMIERTE EINZEL-/MEHRFACHSTIMULATION
- ATRIALE HOCHFREQUENZSTIMULATION

Tabelle 8

und Antiarryhthmika kann meist das Auftreten von Rhythmusstörungen und schweren klinischen Symptomen, insbesondere beim Tachykardie-Bradykardie-Syndrom, fast vollständig verhindert werden (57, 70).

Die Indikationsstellung zur Schrittmacher-Implantation erweist sich bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom gelegentlich als äußerst schwierig. Da die Aktivität des natürlichen Herzschrittmachers nicht im Oberflächenelektrogramm beurteilt werden kann, erlauben EKG-Analysen keine Beurteilung des Sinusknotenverhaltens (s. o.). Daher wurden die genannten elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden entwickelt, um die Sinusknotendysfunktion und Störungen der sinuatrialen Überleitung charakterisieren und aufdecken zu können (63, 79, 102, 105)

6. Diagnostische atriale Stimulation und Schweregrad des Sinusknoten-Syndroms

Das Sinusknoten-Syndrom kann durch klinische und elektrokardiographische Befunde charakterisiert werden, selbst wenn keine detaillierten Informationen über die Sinusknotenfunktion vorliegen. Pathologische EKG-Befunde fehlen in 2 Fällen: Gruppe A Patient 15 und 20. Bei ersterem war die SALZ mit 107 ms weit über die Norm verlängert. Bei Patient 20 kann die Verlängerung der SKEZ auf 2060 ms als diskreter Hinweis auf eine gestörte Sinusknotengeneratorfunktion gewertet werden. Die max. SKEZ war in etwa der Hälfte der Fälle verlängert. Patienten mit ausgeprägten Sinusknotenfunktionsstörungen, die die Implantation eines Schrittmachers notwendig machten (Gruppe B), zeigten überwiegend gewichtigere Symptome wie Synkopen, Herzinsuffizienz und Angina pectoris. Bei den vier in Abb. 10 angegebenen Fällen konnte eine Sinusknotenfunktionsstörung als Ursache für die anamnestisch angegebenen Synkopen ausgeschlossen werden. Das gleiche gilt für Patient 15 der Gruppe A, dessen Schwindelanfälle nicht auf eine Sinusknotendysfunktion zurückzuführen waren (Tabelle 6).

Die ausgeprägte, schrittmacherbedürftige Form des Sinusknoten-Syndroms war eng mit einer Sinusbradykardie von Krankheitswert korreliert. "Sinusarrest" und AV-Überleitungsstörungen wurden in 5/20 (Gruppe A) bzw. in 9/20 (Gruppe B) der Fälle beobachtet. Eine Kombination von AV-Überleitungsstörung und Sinusknotendysfunktion zeigte sich bei 3 Patienten und machte auf Grund der klinischen Symptomatik eine Schrittmacher-Implantation notwendig (Tabelle 6, Guppe B, Nr. 1, 14, 17). Ein hypersensitiver Carotissinusreflex konnte in 3 Fällen ausgelöst werden. Eine Verlängerung der max. SKEZ zeigte eine gute Übereinstimmung mit dem Schweregrad der Sinusknotendysfunktion. Die max. SKEZ war bei Patienten, die einer Schrittmacherbehandlung zugeführt werden mußten, deutlich verlängert (Abb. 12).

Bei Patienten mit der weniger ausgeprägten Form von Sinusknoten-

Syndrom (Gruppe A) war die SKEZ nicht signifikant länger als bei der Kontrollgruppe. Für die zusätzliche Differenzierung zwischen ausgeprägten und leichteren Sinusknotenfunktionsstörungen erscheint die Bestimmung der SKEZ zweckmäßig. Im Gegensatz dazu scheint die Kalkulation der SALZ als Parameter für die Beurteilung des Schweregrades der Sinusknotendysfunktion ungeeignet zu sein. Die SALZ ist bei allen Patienten mit Sinusknoten-Syndrom deutlich verlängert. Es fanden sich jedoch keine Unterschiede bezüglich SALZ zwischen der konservativ behandelbaren Patientengruppe und den schrittmacherbedürftigen Patienten (Abb. 12).

Die Verlaufskontrolle über 6 - 12 Monate bei den Schrittmacherpatienten mit Nachuntersuchungen im Abstand von 1 - 3 Monaten ergab eine durchgreifende Besserung der klinischen Symptomatik. Die bleibenden schwerwiegenden Symptome bei Patienten der Gruppe A waren nicht auf eine Sinusknotenfunktionsstörung zurückzuführen.

Die Indikation zur Schrittmacher-Implantation wird weitgehend beeinflußt von der individuellen Ausprägung klinischer Symptome und dem gleichzeitigen Vorhandensein von pathologischen Elektrokardiogrammen und elektrophysiologischen Parametern. Bei den Schrittmacherpatienten zeigte sich eine verlängerte SKEZ nahezu immer mit schwerer klinischer Symptomatik verbunden. Die Kalkulation der SALZ scheint eher für die Diagnostik der Sinusknotenfunktionsstörung an sich brauchbar zu sein, als für die Abschätzung des Schweregrads des Sinusknoten-Syndroms (59, 60).

C. Zur Glykosidwirkung auf die normale und gestörte Sinusknotenfunktion

1. Einleitung

Ob Digitalisglykoside bei Patienten mit Sinusknotenfunktionsstörungen verabreicht werden können, ohne schädliche Nebenwirkungen auf die Sinusknotenfunktion, wird seit langem kontrovers diskutiert (19, 23, 65, 90, 95, 100).
Mit Hilfe der diagnostischen Vorhofstimulation (s.o.) wurden die Effekte von Digitalisglykosiden auf die Funktion des menschlichen Sinusknotens von mehreren Arbeitsgruppen untersucht (7, 8, 19, 23, 30, 77). Diese Untersuchungen basieren auf der Messung der Sinusknotenfunktion, als deren Indikatoren die spontane Sinusfrequenz, SKEZ und SALZ angesehen wurden, vor und 30 min nach intravenöser Injektion von 0,01 mg Strophanthin/kg Körpergewicht (7, 8, 19, 23), 30 min nach intravenöser Applikation von 0,75 mg Digoxin (77) und 45 - 60 min nach i.v. Injektion von 1,25 mg Digoxin (30).

Herzaktive Glykoside können die Funktion des menschlichen Sinusknotens über folgende Wirkmechanismen beeinflussen:

1. Direkter chronotroper Effekt der Glykoside (97)
2. Änderung der Automatie bedingt durch die Durchblutungsverbesserung, die aus der positiv inotropen Wirkung der Digitalisglykoside resultiert (69)
3. Indirekte vagomimetische Wirkung (14, 27, 35, 50)
4. Sowohl Verstärkung als auch Abschwächung der adrenergen Innervation (28, 67, 71).

Die Zeit, die benötigt wird, um eine Äquilibration zwischen Serum- und Gewebekonzentration zu erreichen, hängt vom angewandten Glykosid ab, ist aber sicherlich weder bei Strophanthin noch bei Digoxin nach 30 min erreicht (21). Deshalb sind, selbst unter der Annahme, daß der direkte chronotrope Effekt der vorherrschende ist, einige vorliegende elektro-

physiologische Studien kritisch zu betrachten (7, 8, 19, 23, 30, 77). Desweiteren muß man annehmen, daß die unter 2., 3. und 4. beschriebenen Wirkmechanismen in einer pharmakologischen Kurzzeitstudie nicht zum Tragen kommen könnten.

Um genauer abzuschätzen, wie die Sinusknotenfunktion bei Patienten beeinflußt wird, die Digitalisglykoside über Tage und Wochen einnehmen, wurde der Langzeiteffekt des Wirkstoffes beim Menschen untersucht. Zu diesem Zweck wurde die programmierte atriale Stimulationstechnik (s.o.) bei 8 Patienten mit normaler und 11 Patienten mit elektrokardiographisch dokumentierten Hinweisen auf ein Sinusknoten-Syndrom durchgeführt. Die 19 Patienten wurden vor und einige Tage nach Erreichen eines therapeutischen Serumdigoxinspiegels mittels Vorhofstimulation untersucht.
Die Wirkungen von Digitalis auf die Sinusfrequenz, SKEZ und SALZ bilden die Grundlage unserer Studie.

2. Patienten und Methodik

Alle Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung über Zweck, Nutzen und Risiko der Untersuchung eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Die Sinusknotendysfunktion wurde anhand von elektrokardiographischen Befunden diagnostiziert (24, 56) (s. o.). Zur Messung der SKEZ wurde bei der schnellen atrialen Stimulation mit einer Stimulationsfrequenz knapp höher als die spontane Sinusfrequenz begonnen. Die Stimulationsfrequenz wurde dann in Schritten von 10/min bis zu einer maximalen Frequenz von 160/min gesteigert. Jede Stimulationsperiode dauerte 1 min.

Als Differenz zwischen postextrasystolischem Intervall am Übergang von der kompensatorischen Pause zur nichtkompensatorischen und Sinuszyklus a_1-a_1 dividiert durch 2 wurde die unidirektionale sinuatriale Leitungszeit definiert (s. o.).

Jedem der 19 Patienten wurde zur Digitalisierung ß-Methyldigoxin (Lanitop^R) verabreicht. Je nach Zeitraum zwischen Erst- und Nachuntersuchung verteilten sich die Digoxindosen folgendermaßen:

Bei 2 Tagen: 1,0 mg Lanitop i.v. am ersten Tag und
0,8 mg Lanitop i.v. am zweiten Tag.

Bei 3 Tagen: 0,8 mg Lanitop i.v. am ersten Tag und
0,6 mg Lanitop i.v. am zweiten und dritten Tag.

Bei 4 Tagen: 0,8 mg Lanitop i.v. am ersten Tag,
0,6 mg Lanitop i.v. am zweiten und dritten Tag und
0,2 mg Lanitop i.v. am vierten Tag.

Die Serumproben für die Digoxinbestimmung wurden wenigstens 6 Stunden nach Applikation der letzten Digitalisdosis abgenommen. Die Digoxinserumspiegel wurden mit der Methode des radioimmunologischen Substanznachweises (RIA) bestimmt.

Zur statistischen Überprüfung der Meßergebnisse wurde der t-Test für gepaarte Beobachtungen angewandt.

3. Ergebnisse und Diskussion

48 - 96 Stunden nach der Erstuntersuchung wurde eine erneute elektrophysiologische Untersuchung bei 19 Patienten vorgenommen, nachdem eine therapeutisch wirksame Serumdigoxinkonzentration erreicht war. Die 19 Patienten teilen sich auf in 8 Patienten ohne Sinusknotenfunktionsstörungen und 11 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom. Die Digoxinspiegel lagen im Mittel bei 1,2 ng/ml ± o,6 ng/ml (± SD).

Spontane Sinusknotenfrequenz

Zur Bestimmung des Sinusgrundzyklus wurden mindestens 30 zufällig gewählte Vorhofzyklen gemessen, wobei gewährleistet sein mußte, daß die Vorhofaktionen von einem Sinusknotenimpuls induziert wurden. Es wurden Mittelwert und Standardabweichung (SD) berechnet.
Abb. 13 zeigt die Wirkung von Digoxin auf die mittlere Sinusknotenfrequenz für alle Patienten. Bei einem Vergleich der Frequenzen vor und nach Digitalisierung ergibt sich bei 6/19 der Patienten ein Frequenzanstieg, bei 5/19 ein konstantes Frequenzverhalten und bei 8/19 ein Frequenzabfall (Signifikanzniveau $p < 0,001$).
5 der 6 Patienten mit Frequenzanstieg litten an Sinusknotenfunktionsstörungen. Konstantes Frequenzverhalten oder Frequenzabfall war in keiner der beiden Patientengruppen vorherrschend. Bei der statistischen Überprüfung der Meßergebnisse stellte sich heraus, daß die Wirkung von Digoxin auf die Sinusknotenfrequenz nicht signifikant war, wegen entgegengesetzter Wirkungen im Einzelfall.

Korrigierte Sinusknotenerholungszeit (KSKEZ)

In Abb. 14 ist das Verhalten der KSKEZ für alle Patienten vor und nach Digitalisexposition dargestellt.
Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten konnten nur geringe Veränderungen der KSKEZ festgestellt werden. Wenn man als Signifikanz-

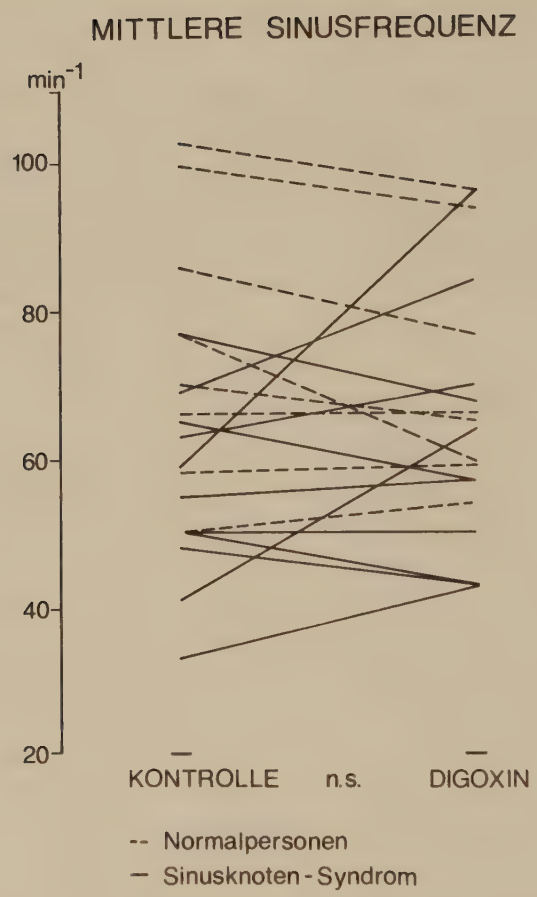

Abb. 13: Die Wirkung von Digitalis auf die mittlere Sinusfrequenz bei 8 Normalpersonen und 11 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom. Links: Kontrolle; rechts: Nach Digoxinapplikation
Ordinate: Mittlere Sinusknotenfrequenz (min^{-1})
Zur Bestimmung des Sinusgrundzyklus wurden mindestens 30 zufällig gewählte Vorhofzyklen gemessen, wobei gewährleistet sein mußte, daß die Vorhofaktionen von einem Sinusknotenimpuls induziert wurden. Aufgrund von Veränderungen in entgegengesetzter Richtung konnten Veränderungen dieses Parameters durch herzaktive Glykoside nicht statistisch gesichert werden.

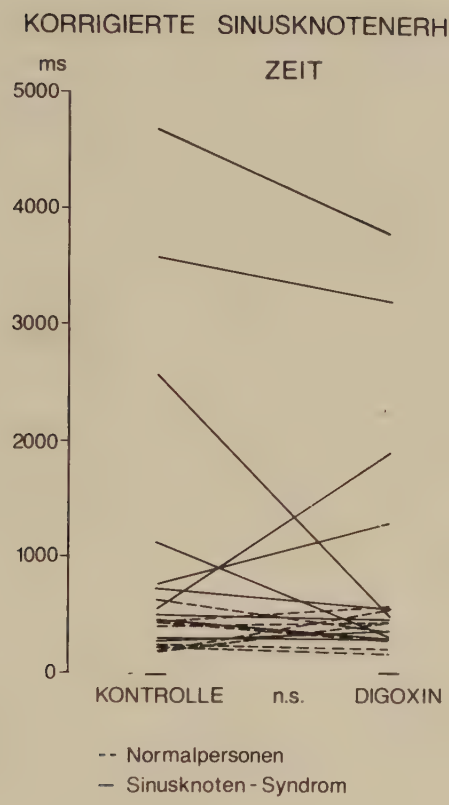

Abb. 14: Die Wirkung von Digitalis auf die korrigierte Sinusknotenerholungszeit bei 8 Normalpersonen und 11 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom.
Links: Kontrolle; rechts: Nach Digoxinapplikation
Ordinate: Korrigierte Sinusknotenerholungszeit in (ms)
Beide Patienten, bei denen die KSKEZ zunimmt, - als Ausdruck einer stark depressorischen Wirkung von Digitalis auf die Sinusknotengeneratorfunktion - gehören zur Gruppe mit Sinusknoten-Syndrom. Andererseits verkürzt sich die pathologisch verlängerte KSKEZ bei 3 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom nach Digitalisierung um mehr als 500 ms. Statistisch konnte kein signifikanter Effekt therapeutischer Digoxinspiegel auf die KSKEZ gesichert werden.

kriterium eine Veränderung der KSKEZ um 500 ms heranzieht, findet man in 2 Fällen eine signifikante Zunahme, in 3 Fällen eine signifikante Abnahme der KSKEZ.
Von besonderer Bedeutung ist die Beobachtung, daß sich die KSKEZ nur bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom signifikant änderte. Bei diesen 2 Patienten war die KSKEZ unter Kontrollbedingungen gering verlängert. Nach Digitalismedikation konnte eine beachtliche Verlängerung in einem Fall von 550 ms vor auf 1900 ms nach Digitalisierung und im anderen Fall von 770 ms auf 1285 ms gemessen werden.
3 andere Patienten, bei denen eine deutlich verlängerte KSKEZ festgestellt wurde, boten unter Digitalis eine auffallend starke Verkürzung der KSKEZ von 4680 auf 3780 ms, von 2580 auf 480 ms und von 1130 ms auf 310 ms.
Statistisch konnte kein signifikanter Effekt therapeutischer Digoxinwirkspiegel auf die KSKEZ gesichert werden.

Sinuatriale Leitungszeit

Bei 6 Patienten des Gesamtkollektivs machte eine ausgeprägte Sinusarrhythmie eine exakte Analyse der Beziehung zwischen Stimulationsintervall und postextrasystolischem Intervall, d. h. die Kalkulation der SALZ unmöglich. 5 dieser 6 Patienten zählten zu der Gruppe mit Sinusknoten-Syndrom.
Wie aus Abb. 15 ersichtlich ist, konnte eine Zunahme der SALZ um 30 ms und mehr bei 2 Patienten beobachtet werden (1 Patient aus der Kontrollgruppe und 1 Patient mit Sinusknoten-Syndrom). Die SALZ verkürzte sich bei 2 Patienten der Kontrollgruppe. Bei der Mehrzahl der Patienten änderte sich die SALZ nur unwesentlich.
Digoxin zeigte keine signifikante Wirkung auf die SALZ bei Berücksichtigung der Meßergebnisse aller Patienten. Bei einem Patienten mit Sinusknoten-Syndrom waren bei der atrialen Einzelstimulation nach Digitalisexposition abnorm lange postextrasystolische Intervalle aufgefallen. Diese a_2-a_3-Intervalle waren um einen ganzen Sinuszyklus länger

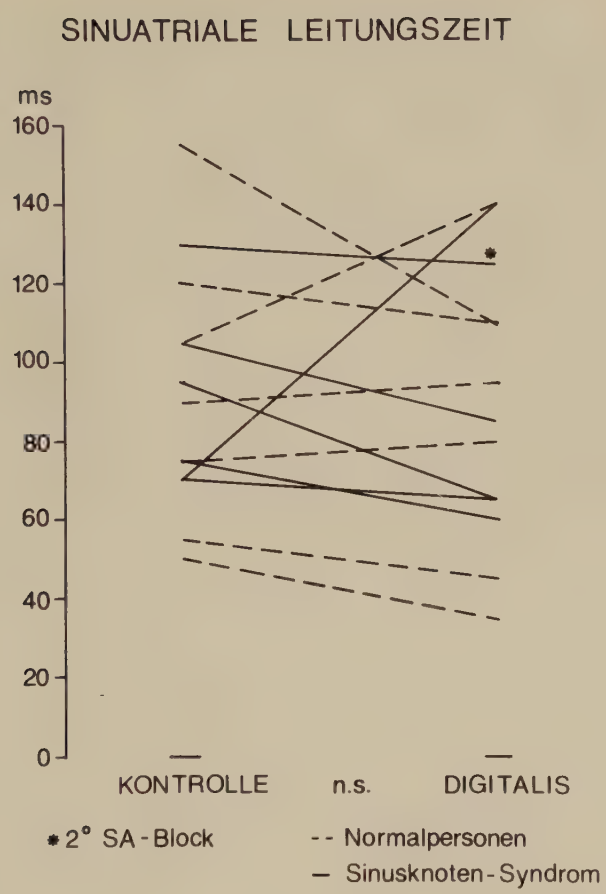

Abb. 15: Die Wirkung von Digitalis auf die sinuatriale Leitungszeit bei 7 Kontrollpatienten und 6 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom.
Ordinate: Kalkulierte sinuatriale Leitungszeit in ms.
Bei dem mit Stern gekennzeichneten Fall konnte während der Einzelstimulation ein sinuatrialer "exit-block" mit abnorm langen a_2-a_3-Intervallen beobachtet werden.
Digoxin zeigt keine signifikante Wirkung auf die SALZ.

als die anderen a_2-a_3-Intervalle, was einen sinuatrialen Austrittsblock vermuten läßt. Andererseits war in diesem Fall die kalkulierte SALZ nur geringfügig verändert.
Abb. 16 gibt ein repräsentatives Beispiel für das Verhalten der SALZ wieder. Die Diagramme zeigen die Ergebnisse der atrialen Einzelstimulation bei einem 17-jährigen Patienten der Kontrollgruppe (Diagramm oben vor, Diagramm unten nach Digitalisapplikation). Nach Digitalisierung hatte die Sinusfrequenz leicht abgenommen. Trotz einer beachtlichen Streuung der Meßpunkte kann man erkennen, daß der Übergang der a_2-a_3-Intervalle von der "Compensatory Line" (s.o.) in beiden Diagrammen bei einem Stimulationsintervall von 75 % des Vorhofszyklus liegt. Hieraus errechnete sich eine SALZ von 90 ms unter Kontrollbedingungen und nach Digitalisexposition eine SALZ von 95 ms. Es läßt sich somit kein eindeutiger Glykosideffekt bei diesem Patienten nachweisen.

Therapeutische Digoxinspiegel können also bei einzelnen Patienten mit Sinusknoten-Syndrom eine stark depressorische Wirkung auf die Sinusknotengeneratorfunktion ausüben (90). Da die KSKEZ den bedrohlichen Zeitraum der Asystolie nach spontanem Sistieren von supraventrikulären Tachykardien darstellt, bedeutet eine Verlängerung der KSKEZ eine zusätzliche Gefährdung für den Patienten.
Während diese Studie unterschiedliche Ergebnisse zeigt im Vergleich zu 2 Untersuchungen, in denen von einer Verkürzung der SKEZ 30 min nach intravenöser Injektion von 0,01 mg Strophantin/kg Körpergewicht berichtet wird (19,23), stimmt sie mit einer Fallbeschreibung überein, in der eine exzessive Verlängerung der SKEZ bei Therapie mit üblichen Digitalisdosen beschrieben wird (65).

Bezüglich der Digitaliswirkung auf die sinuatriale Leitung wurde bereits frühzeitig von den Erstbeschreibern des SA-Blockes II. Grades auf Digitalis als einen der möglichen ätiologischen Faktoren hingewiesen (3, 34, 62, 84, 111).

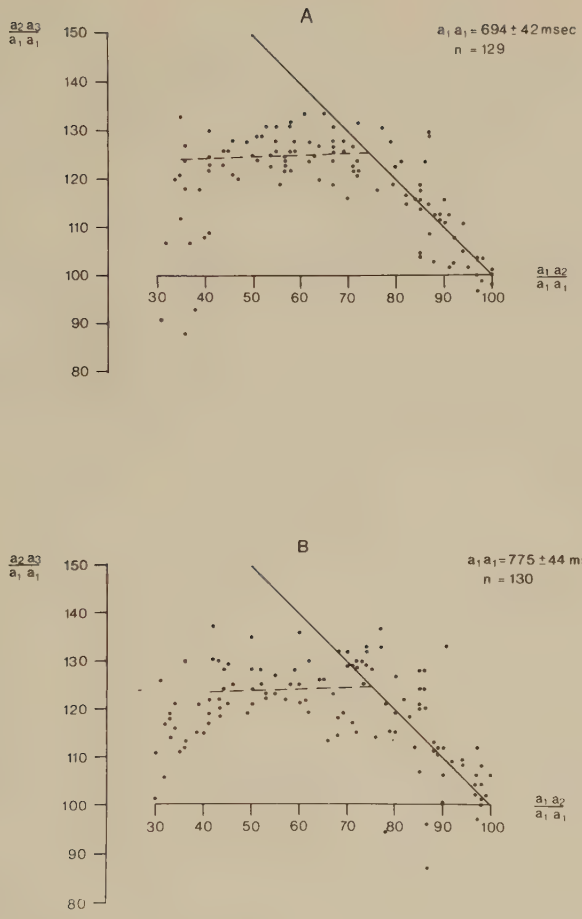

Abb. 16: Ergebnis der atrialen Einzelstimulation vor (Diagramm A) und nach Digoxinapplikation (Diagramm B) bei einem 17-jährigen Patienten mit Palpitationen, arterieller Hypertonie, Vorhofarrhythmien einschließlich intermittierend wanderndem Schrittmacher, jedoch ohne Hinweis auf das Vorliegen eines Sinusknoten-Syndroms.

Die a_1-a_2 und a_2-a_3-Intervalle sind in % des zugehörigen

Fortsetzung Abb. 16:

a_1-a_1- Intervalls ausgedrückt.

Kontrolle: a_1-a_1 = 694 ms ± 42 (± SD) n = 129

Digitalis : a_1-a_1 = 775 ms ± 44 (± SD) n = 130

Der Serumdigoxinspiegel betrug bei diesem Patienten 1,0 ng/ml. Zur Berechnung der SALZ wurde die Regressionsgerade für die Punkte der nichtkompensatorischen Pause eingezeichnet (ausgenommen die Punkte zwischen 30 % und 40 %). Die SALZ wird in diesem Fall nicht eindeutig von Digitalis beeinflußt. SALZ unter Kontrollbedingungen 90 ms; nach Digitalisexposition 95 ms.
(Nach 100)

Die meisten dieser Beobachtungen wurden an Patienten gemacht, die hohe Dosen von Digitalisglykosiden einnahmen. Gegenwärtig kann noch nicht entschieden werden, weder beim Menschen noch bei tierexperimentellen Modellen, ob das Auftreten von sinuatrialen Blockierungen - Intervalle doppelt so lang wie das vorangehende Vorhofintervall - einem Leitungsblock zwischen Sinusknoten und Vorhof entspricht, oder einer Oszillation, die die Reizschwelle nicht erreicht und daher eine frustrane Impulsbildung darstellt (97).

Während von einigen Glykosid-Kurzzeituntersuchungen Berichte über Verlängerungen der SALZ nach intravenöser Injektion von 0,01 mg Strophanthin/kg Körpergewicht vorliegen (7,19), konnte dieses Ergebnis in Untersuchungen, bei denen Digoxin i.v. appliziert wurde, nicht bestätigt werden. Unsere Untersuchungen der SALZ nach tagelanger Digoxineinwirkung auf den Sinusknoten ergaben, daß die sinuatriale Überleitung nicht signifikant von therapeutischen Digitalisdosen beeinflußt wird. Diese Feststellung stimmt mit einer Fallbeschreibung überein, in der die gleichen Testbedingungen zur Anwendung kamen (65) (s.o.). Als Erklärungsmöglichkeit ist vorstellbar, daß sich die verschiedenen Digitaliseffekte auf die Reizbildung und Erregungsleitung im Sinusknoten, wie auch die Effekte, die durch Änderung des vegetativen Tonus vermittelt werden, teilweise gegenseitig aufheben. Ebenso könnten die verschiedenen vegetativen Ausgangslagen bei den untersuchten Patienten zu den Veränderungen mit entgegengesetzten Tendenzen im Einzelfall beitragen. Jedenfalls lassen unsere Resultate Zweifel an der Vorstellung aufkommen, daß therapeutische Digitalisapplikation fest mit einer Verlängerung der SALZ verbunden ist, und deshalb das Vorkommen eines SA-Blocks II. Grades mit einer digitalisbedingten Leitungsblockierung erklärt werden kann. Unserer Meinung nach sollte diesbezüglich eine Unterdrückung der normalen, nomotopen Reizbildung, die sich in unterschwelligen Oszillationen für die Dauer von einem oder mehreren Vorhofzyklen äußert, als Erklärung herangezogen werden (25, 26, 97).

D. Zur Wirkung von Antiarrhythmika (Ajmalin) auf die normale und gestörte Sinusknotenfunktion

1. Einleitung

Es hat sich gezeigt, daß Ajmalin gegenüber einer Vielzahl von atrialen und ventrikulären Arrhythmien wirksam ist (4, 20, 53, 89). Insbesondere ist Ajmalin effektiv bei der Behandlung von Tachykardien beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom (22, 112). Die antiarrhythmische Wirkung dieses Medikamentes beruht überwiegend auf einer Verlängerung der Refraktärperiode, die sich aus einer Zunahme der Aktionspotentialdauer und aus einer Verminderung der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials infolge einer Hemmung des schnellen Natriumeinstroms ergibt. Diese die Leitungsgeschwindigkeit vermindernden Effekte wurden sowohl in der Vorhofmuskulatur (38) als auch in der Ventrikelmuskulatur (37) nachgewiesen.
Klinische Untersuchungen der elektrophysiologischen Wirkungen ergaben, daß Ajmalin besonders die Leitungsgeschwindigkeit im His-Purkinje-System und intraventrikulär herabsetzt (31), was sich in einer Verlängerung der HQ-Zeit im His-Bündel-Elektrogramm und einer Verbreiterung des QRS-Komplexes im EKG äußert. Andererseits scheint die AV-Überleitung weniger beeinflußt zu werden (75), während akzessorische Bahnen besonders Ajmalin-empfindlich sind. Bisher ist nur wenig über die Wirkung von Ajmalin auf die sinuatriale Überleitung bekannt. Aus diesem Grund untersuchten wir 30 Patienten mit (8 Patienten) und ohne (22 Patienten) Sinusknotenfunktionsstörungen mittels atrialer Stimulation (99).

2. Patienten und Methodik

Bei 30 Patienten wurden vor Ajmalin-Applikation Kontrollmessungen von Sinusknotenfrequenz, Sinusknotenerholungszeit und sinuatrialer Leitungszeit durchgeführt.
Das Patientengut teilt sich in 3 Gruppen auf. Bei Gruppe I (12 Patienten) wurden 50 mg Ajmalin über einen Perfusor innerhalb von 10 min i.v. appliziert. Bei Gruppe II (12 Patienten) wurde eine Dosis von 1 mg Ajmalin/kg Körpergewicht ebenfalls über einen Perfusor mit einer Geschwindigkeit von 5 - 7 mg/min i.v. infundiert. Bei Gruppe III (6 Patienten) wurde 1 mg Ajmalin/kg Körpergewicht nach vorheriger i.v. Injektion von 1 mg Atropin, wie oben beschrieben, infundiert. Nach Beendigung der Ajmalininfusion wurden die Messungen der Sinusknotenfrequenz, Sinusknotenerholungszeit und sinuatrialen Leitungszeit wiederholt.

3. Ergebnisse und Diskussion

In Abb. 17 sind die Auswirkungen von 50 mg Ajmalin (Gruppe I) auf die Sinusfrequenz, korrigierte Sinusknotenerholungszeit (KSKEZ) und sinuatriale Leitungszeit (SALZ) gegenübergestellt. Die Sinusfrequenz nahm bei 11/12 Patienten von 69 $\pm$ 11/min auf 75 $\pm$ 13/min leicht zu. Desgleichen war eine Zunahme der KSKEZ bei 11/12 Patienten zu beobachten. Bei einer Patientin mit Sinusknotenfunktionsstörung verlängerte sich die max. SKEZ extrem von 1620 auf 6050 ms.
Die kalkulierte SALZ wurde von dieser Ajmalindosis nicht signifikant beeinflußt.
Die stark depressorische Wirkung auf die Sinusknotengeneratorfunktion bei derselben Patientin mit Sinusknoten-Syndrom ist aus Abb. 18 ersichtlich. In der oberen Bildhälfte ist die Originalregistrierung der schnellen atrialen Stimulation bei einer Frequenz von 170/min unter Kontrollbedingungen wiedergegeben. Nach Beendigung der Stimulation ließ sich eine SKEZ von 1620 ms messen, die zugleich auch die max. SKEZ während

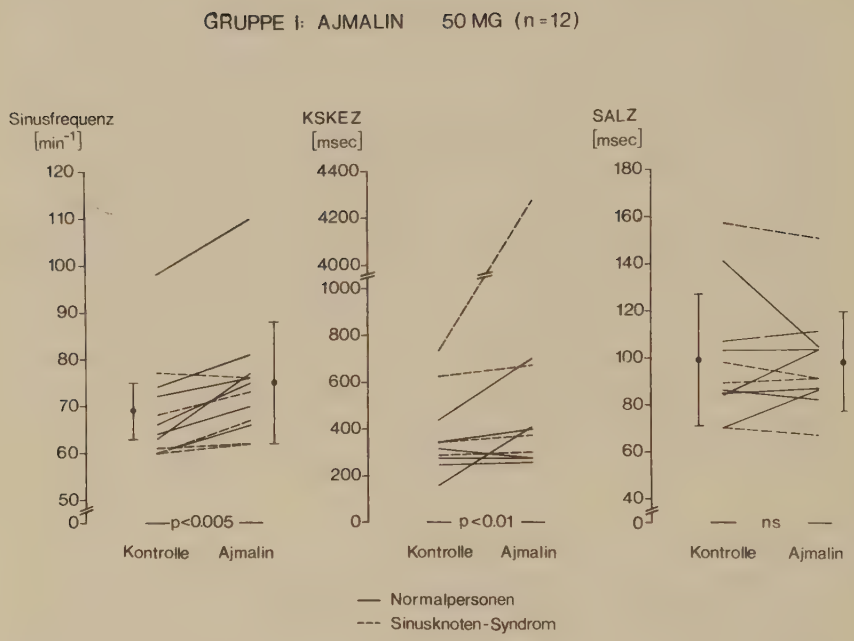

Abb. 17: Beeinflussung der Sinusfrequenz, der korrigierten Sinusknotenerholungszeit (KSKEZ) und der sinuatrialen Leitungszeit (SALZ) durch 50 mg Ajmalin i.v. bei 7 Normalpersonen und 5 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom.
Bei dem mit Stern gekennzeichneten Fall konnte bei der schnellen atrialen Stimulation eine extreme Verlängerung der KSKEZ festgestellt werden.

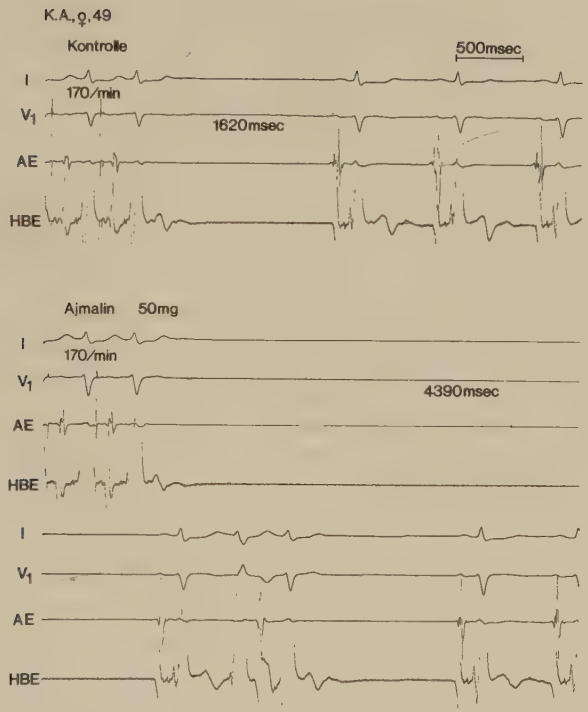

Abb. 18: Originalregistrierung der SKEZ bei einer 49-jährigen Patientin mit Sinusknoten-Syndrom.

oben: Schnelle atriale Stimulation mit 170/min während der Kontrolluntersuchung

unten: Kontinuierliche Aufzeichnung der SKEZ nach Stimulation mit 170/min unter Ajmalin-Belastung (50mg i. v.)(vgl. Text),

I = EINTHOVEN-Ableitung (I), V_1 = WILSON-Ableitung

AE = rechtsatriales Elektrogramm

HBE = His-Bündel-Elektrogramm

der Kontrolluntersuchung repräsentierte. Die untere Bildhälfte zeigt die Registrierung der SKEZ nach 50 mg Ajmalin i.v. bei derselben Stimulationsfrequenz. Die SKEZ verlängerte sich unter Ajmalin auf 4390 ms. Die Analyse der poststimulatorischen Vorhofzyklen dieser Patientin ist aus Abb. 19 ersichtlich. Hier wurden die Zeiten der ersten 10 spontanen Vorhofzyklen nach Beendigung der atrialen Stimulation mit den Frequenzen 150/min, 160/min und 170/min während der Kontrolluntersuchung aufgezeichnet, sowie nach 50 mg Ajmalin i.v. Während der Kontrolluntersuchung zeigt sich ein normales Verhalten. Nach Ajmalin-Applikation ist jedoch eine deutliche Verlängerung des ersten Intervalls, das die SKEZ darstellt, zu sehen. Diese Verlängerung ist bei jeder der 3 Stimulationsfrequenzen zu beobachten. Desweiteren zeigen sich sekundäre Pausen, die die Suppression der Sinusknotenautomatie durch 50 mg Ajmalin i.v. dokumentieren.
Bei Gruppe II wurde Ajmalin in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht infundiert. Erneut konnte eine leichte Zunahme der Sinusfrequenz von 72 ± 12/min auf 77 ± 12/min festgestellt werden. Die KSKEZ änderte sich hingegen bei dieser Ajmalindosierung nur geringfügig. Die Zunahme von 337 ± 93 ms auf 403 ± 106 ms war statistisch nicht signifikant. Bei 9 Patienten war eine leichte Verlängerung, bei 3 Patienten eine geringe Verkürzung der KSKEZ zu beobachten.

Die SALZ verlängerte sich jedoch im Mittel von 99 ± 36 ms auf 116 ± 41 ms bei der Ajmalindosierung 1 mg/kg Körpergewicht. Diese Zunahme ist signifikant, wenn man eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zugrunde legt (Abb. 20).

Abb. 21 stellt ein repräsentatives Beispiel für die Verlängerung der kalkulierten SALZ nach Infusion von 1 mg Ajmalin/kg Körpergewicht dar. Die Diagramme zeigen die Ergebnisse der atrialen Einzelstimulation bei einem 69-jährigen Patienten mit bifaszikulärem Block, aber ohne Sinusknotenfunktionsstörung. Bei der Kontrolluntersuchung (linke Bildhälfte) sind die a_2-a_3-Intervalle ab einem Stimulationsintervall von 75 %

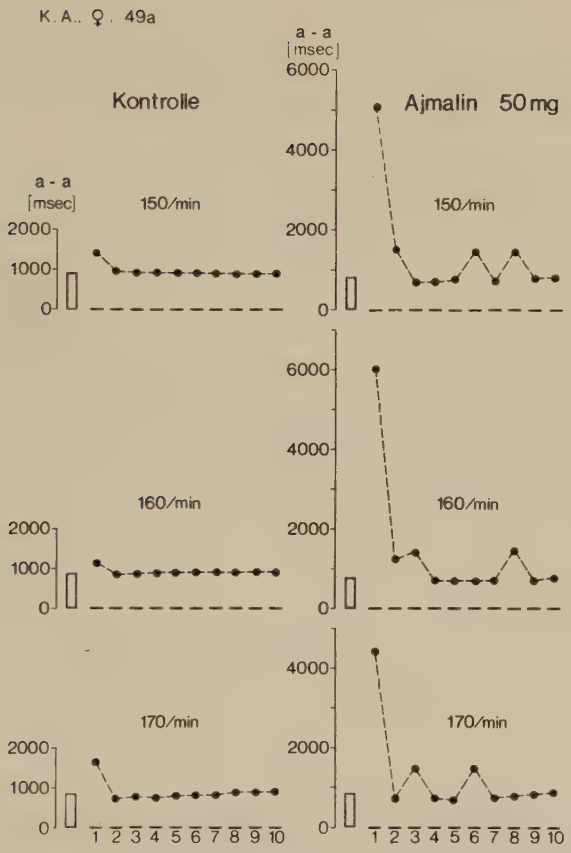

Abb. 19: Analyse der ersten 10 spontanen Vorhofzyklen nach schneller atrialer Stimulation mit 150/min, 160/min und 170/min bei einer 49-jährigen Patientin mit Sinusknoten-Syndrom.
Die schraffierten Säulen geben die mittlere Dauer der Vorhofzyklen vor der jeweiligen Stimulation an.

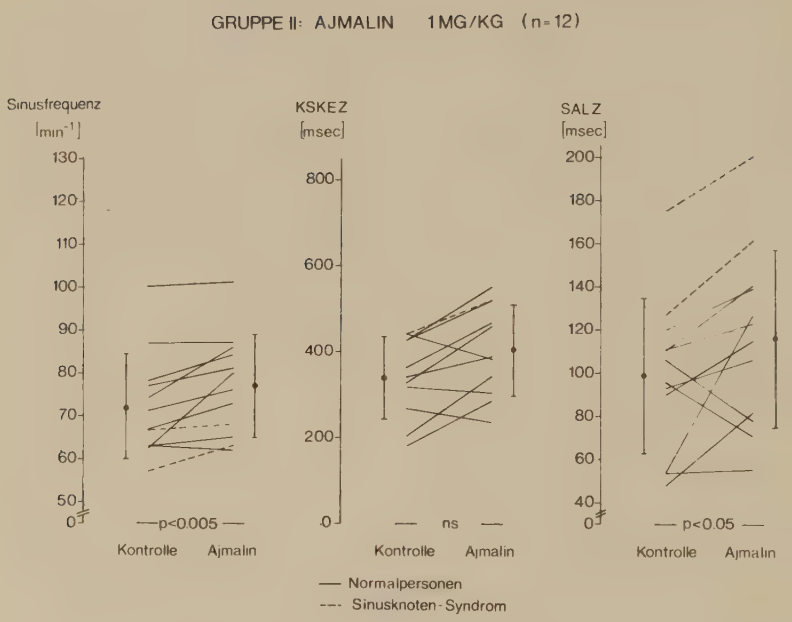

Abb. 20: Die Wirkungen von 1 mg Ajmalin/kg Körpergewicht auf die Sinusknotenfrequenz, korrigierte Sinusknotenerholungszeit (KSKEZ) und sinuatriale Leitungszeit (SALZ) bei 10 Normalpersonen und 2 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom (vgl. Text).

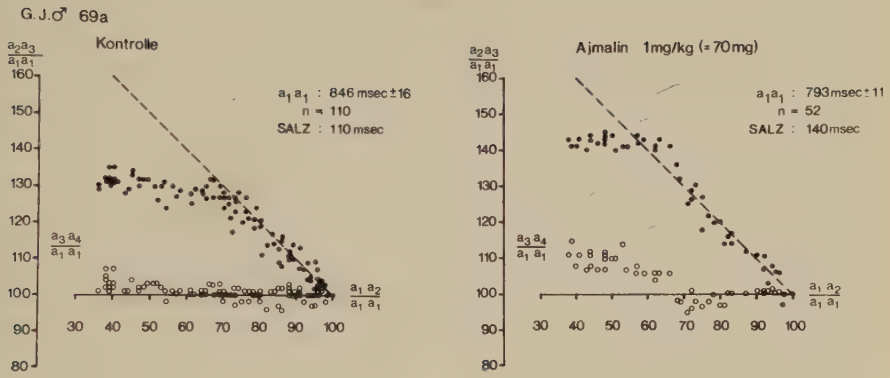

Abb. 21: Ergebnisse der atrialen Einzelstimulation bei einem 69-jährigen Patienten mit bifaszikulärem Block, jedoch ohne Sinusknotenfunktionsstörungen. Bei der Kontrolluntersuchung (linkes Diagramm) sind die a_2-a_3-Intervalle von einem Stimulationsintervall von 75 % des Basiszyklus nicht mehr kompensatorisch. Es errechnet sich eine SALZ von 110 ms.
Nach 70 mg Ajmalin i.v. (rechtes Diagramm) werden die a_2-a_3-Intervalle ab 65 % Vorzeitigkeit überkompensatorisch. Gleichzeitig werden die a_3-a_4-Intervalle länger. Bei weiterer Verkürzung des Stimulationsintervalls werden die a_2-a_3-Intervalle nichtkompensatorisch. Wenn man den "pacemaker-shift" als Indiz für die Sinusknotendepolarisation annimmt, beträgt die kalkulierte SALZ 140 ms.

des Basiszyklus nicht mehr kompensatorisch. Unter der Annahme, daß am Übergang von der kompensatorischen zur nichtkompensatorischen Pause der Extrastimulus den Sinusknoten erreicht, errechnet sich eine SALZ von 110 ms. Nach Applikation von 1 mg Ajmalin/kg Körpergewicht (rechte Bildhälfte) werden die a_2-a_3-Intervalle bei einem Stimulationsintervall $<$ 65% des Basiszyklus überkompensatorisch. Gleichzeitig nehmen die a_3-a_4-Intervalle zu. Bei weiterer Verkürzung des Stimulationsintervalls werden die a_2-a_3-Intervalle nichtkompensatorisch. Wenn man annimmt,daß der Sinusknoten nicht nur während der nichtkompensatorischen Phase depolarisiert wird, sondern schon durch Extrastimuli von 65 % des Basiszyklus, nach denen ein sog. "Pacemaker-Shift" (s.o.) auftritt, so beträgt die kalkulierte SALZ 140 ms. Der Basiszyklus änderte sich nur geringfügig. Der Vergleich der beiden Kurven macht deutlich, daß sich der Übergang der Meßpunkte von der "Compensatory Line" nach links zu kürzeren Stimulationsintervallen und längeren postextrasystolischen Intervallen verschoben hat, was einer Verlängerung der Leitungszeit über das sinuatriale Grenzgebiet gleichkommt.

Die dosisabhängig inhomogenen Wirkungen von Ajmalin waren Anlaß, die Effekte von 1 mg Ajmalin/kg Körpergewicht nach vorheriger Suppression des cholinergen, autonomen Nervensystems durch 1 mg Atropin i.v. zu prüfen.
Bei Gruppe III wurde nach den Kontrollmessungen 1 mg Atropin intravenös injiziert. Atropin bewirkte eine Sinusfrequenzzunahme von 68 $\pm$ 14/min auf 86 $\pm$ 10/min, eine Abnahme der KSKEZ bei 5/6 Patienten und eine Verkürzung der SALZ bei 6/6 Patienten von 81 $\pm$ 32 ms auf 53 $\pm$ 19 ms. Diese Atropin-Effekte sind bereits aus der Literatur bekannt (64, 72, 92). 10 - 20 min nach der Atropin-Medikation wurde 1 mg Ajmalin/kg Körpergewicht infundiert. Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Beobachtungen verminderte sich die Sinusfrequenz von 86 $\pm$ 10/min auf 82 $\pm$ 10/min signifikant. Die KSKEZ wurde nicht entscheidend beeinflußt. Die SALZ verlängerte sich signifikant bei 6/6 Patienten von durchschnittlich 53 $\pm$ 19 ms auf 79 $\pm$ 37 ms ($p < 0,05$) (Abb. 22).

GRUPPE III: ATROPIN 1MG UND AJMALIN 1MG/KG (n = 6)

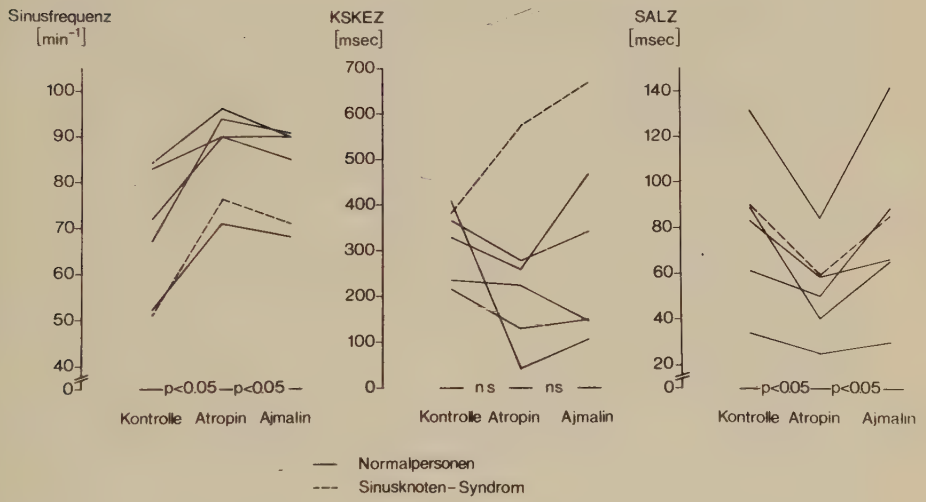

Abb. 22: Die Wirkungen von 1 mg Atropin und 1 mg Ajmalin/kg Körpergewicht (Gruppe III, n = 6) auf Sinusknotenfrequenz, korrigierte Sinusknotenerholungszeit (KSKEZ) und sinuatriale Leitungszeit (SALZ) bei 5 Normalpersonen und einem Patienten mit Sinusknoten-Syndrom (vgl. Text).

Die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Ajmalin bewirkt eine geringgradige Zunahme der Sinusfrequenz. Dieser Effekt könnte mit einer geringen anticholinergen Eigenwirkung des Pharmakons zusammenhängen oder in einer vorübergehenden adrenergen Wirkung begründet sein. Der adrenerge Effekt könnte durch eine Freisetzung von Katecholaminen aus den zellulären Speichern bedingt sein. Beide Wirkprofile wurden für Ajmalin bereits beschrieben (29).

2. Ajmalin - in einer Dosierung von 50 mg i.v. - bewirkt eine signifikante Verlängerung der KSKEZ. Bei einer Patientin mit Sinusknoten-Syndrom nahm diese Verlängerung ein bedrohliches Ausmaß an.

3. Ajmalin - in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht - verzögert die sinuatriale Überleitung signifikant. Dieser Effekt trat bei den Patienten, die mit 1 mg Atropin prämediziert waren, noch deutlicher zutage.

Diese Befunde zeigen nicht nur die Interaktion von Ajmalin mit dem autonomen Nervensystem, sondern lassen auch auf eine negativ-chronotrope und dromotrope Eigenwirkung von Ajmalin schließen. Die geringe Beeinflussung der KSKEZ durch hohe Ajmalin-Dosen läßt sich mit der Hypothese erklären, daß auch die retrograde Leitung vom Vorhof zum Sinusknoten durch die negativ-dromotrope Eigenwirkung von Ajmalin verzögert wird. Daher erfährt der Sinusknoten während der schnellen atrialen Stimulation eine geringere Anzahl von Depolarisationen pro Zeiteinheit, wodurch die temporäre Depression (Verlangsamung der Sinusknotenautomatie) stark abgeschwächt wird. Aus diesem Grunde könnte die KSKEZ bei der hohen Ajmalin-Dosierung nicht signifikant verlängert sein. Bei den 8 Patienten mit Sinusknotenfunktionsstörung, die der Ajmalin-Wirkung ausgesetzt wurden, war die SKEZ unter Kontrollbedingungen nur

gering verlängert. Patienten, bei denen bereits ohne Ajmalinmedikation pathologische Sinusknotenerholungszeiten gemessen werden konnten, wurden von dieser Untersuchung ausgeschlossen. Bei einer Patientin mit Sinusknoten-Syndrom verlängerte sich die SKEZ nach Ajmalinexposition von 1620 ms auf 6050 ms. Diese Beobachtung zeigt, daß Ajmalin bei Patienten mit Verdacht auf Sinusknoten-Syndrom nur mit großer Zurückhaltung anzuwenden ist. Eine Dauertherapie mit Ajmalin sollte bei diesen Patienten nur dann durchgeführt werden, wenn klinische Überwachung und wiederholte EKG-Registrierungen bedrohliche Nebenwirkungen auf die Sinusknotenfunktion weitgehend ausschließen konnten (99).

E. Zusammenfassung

Im Hinblick auf die wachsende klinische Bedeutung des Sinusknoten-Syndroms sollte untersucht werden,

1. Inwieweit die diagnostische Vorhofstimulation für die Indikationsstellung zur Schrittmacher-Implantation bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom bedeutsam ist, -
2. inwieweit Digitalisglykoside den gesunden und erkrankten, menschlichen Sinusknoten in seinen Funktionen beeinflussen, -
3. welche dosisspezifischen Wirkungen das Antiarrhythmikum Ajmalin auf die normale und gestörte Sinusknotenfuntion ausübt.

Ad 1:

Die Diskussion über die Therapie von Sinusknotenfunktionsstörungen mit Krankheitswert ist noch nicht abgeschlossen. Die klinischen Erfahrungen zeigen, daß die konservative Behandlung unbefriedigend bleibt (diskrete Formen von Sinusbradykardie ausgeschlossen) und die Schrittmacher-Implantation mehr und mehr zur Therapie der Wahl wird. Die Indikationsstellung bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom erweist sich häufig jedoch als besonders schwierig.

In dieser Studie wurden die Ergebnisse der schnellen atrialen Stimulation und der atrialen Einzelstimulation mit den klinischen Daten der Patienten mit Sinusknoten-Syndrom retrospektiv korreliert.

20 von 40 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom konnten konservativ therapiert werden, bei den übrigen 20 Patienten wurde die Indikation zur Schrittmacher-Implantation gestellt. Bei 3 Schrittmacher-Patienten kam zur Sinusknotendysfunktion eine AV-Überleitungsstörung hinzu. Herzinsuffizienz (9/20), Angina pectoris (5/20), Sinusbradykardie (16/20) und AV-Überleitungsstörungen fanden sich in der Gruppe der schrittmacherbedürftigen Patienten (Gruppe B) häufiger als bei den medikamentös behandelbaren Patienten (Gruppe A). Bei der Gruppe B war die Sinusgrundfrequenz abnorm niedrig mit 57 ± 12/min, die SKEZ war mit Werten von

2351 ± 1324 ms deutlich verlängert. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontrollgruppe und konservativ behandelten Patienten bezüglich der Sinusknotenfrequenz und SKEZ. Andererseits war bei den Patienten mit Sinusknotendysfunktion die SALZ (110 ± 31 ms) signifikant verlängert verglichen mit der der Kontrollgruppe (66 ± 17 ms). Es konnte jedoch kein Unterschied zwischen den konservativ behandelten Patienten (Gruppe A: SALZ 109 ± 30 ms) und den schrittmacherbedürftigen Patienten (Gruppe B: SALZ 111 ± 34 ms) bezüglich SALZ festgestellt werden.

Die Kombination von verlängerter SKEZ und schwerer klinischer Symptomatik fand sich bei fast allen schrittmacherbedürftigen Patienten. Die Kalkulation der SALZ war zwar für die Diagnosestellung hilfreich, erlaubte aber keine Differenzierung zwischen klinisch stark und weniger stark ausgeprägter Form von Sinusknoten-Syndrom.
Eine geringgradige Verlängerung der SKEZ und/oder SALZ ohne klinische Symptomatik stellt keine Indikation zur prophylaktischen Schrittmacher-Implantation dar.

Ad 2:
Die Auswirkungen von Digitalisglykosiden auf das elektrophysiologische Verhalten des Sinusknotens bei Normalpersonen und Patienten mit Sinusknoten-Syndrom ist unterschiedlich.
Während mehrere Studien vorliegen, die sich mit den Akutwirkungen von Herzglykosiden (30 - 60 min nach i.v. Injektion des Medikamentes) beschäftigen, gibt es keine repräsentativen Untersuchungen, in denen die Langzeitwirkungen von Digitalis auf die Sinusknotenfunktion beurteilt werden.
Bei unseren Untersuchungen wandten wir die Methode der diagnostischen Vorhofstimulation bei 8 Normalpersonen und 11 Patienten mit Sinusknoten-Syndrom an; 48 - 96 Stunden später, nachdem ein Serumdigoxinspiegel im therapeutischen Bereich (1,2 ng/ml ± 0,6 ng/ml) erreicht war, wurden die Patienten nachuntersucht.

Ergebnisse:

1. Die mittlere Sinusfrequenz stieg bei 6 Patienten nach Digitalisierung an, bei 8 Patienten nahm sie ab, bei 5 Patienten blieb sie konstant.

2. Die KSKEZ nahm bei 2 Patienten nach Digitalis um mehr als 500 ms zu, bei 3 Patienten um mehr als 500 ms ab. Bei den restlichen 14 Patienten blieb die KSKEZ nahezu unverändert. Signifikante Veränderungen der KSKEZ wurden nur bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom beobachtet.

3. Eine Verlängerung der sinuatrialen Leitungszeit um 30 ms oder mehr wurde bei 2 Patienten unter Einfluß von Digitalis beobachtet. Eine Verkürzung um 30 ms oder mehr konnte bei 2 Patienten festgestellt werden. Bei 9 Patienten blieb die SALZ unverändert.

Signifikante Effekte, bezogen auf die Meßergebnisse aller untersuchten Patienten, stellten sich weder für die Sinusknotenfrequenz und die KSKEZ noch für die SALZ heraus. Es muß bezweifelt werden, daß die therapeutische Digitaliswirkung zwingend mit einer Verschlechterung der sinuatrialen Leitung verbunden ist. Ebenso wird bezweifelt, daß diese Leitungsverschlechterung als Vorstufe des SA-Blockes II. Grades angesehen werden kann unter der Vorstellung, daß es sich dabei um eine Leitungsblockierung zwischen Sinusknoten und Vorhof handelt.
Wir kommen zu dem Schluß, daß die Anwendung von Digitalisglykosiden bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom nicht generell kontraindiziert ist. Trotzdem können therapeutische Serumdigoxinspiegel bei einer Minderzahl dieser Patienten unvorhersehbare potentiell bedrohliche Effekte auf die Sinusknotenfunktion hervorrufen.

Ad 3:
Ajmalin wird in der Therapie atrialer und ventrikulärer Arrhythmien eingesetzt. Jedes potente Antiarrhythmikum kann unvorhersehbare Neben-

wirkungen auf die Sinusknotenfunktion haben. Dies gilt besonders bei Patienten mit Sinusknoten-Syndrom. Bisher ist jedoch nur wenig über die Wirkung von Ajmalin auf die sinuatriale Überleitung beim Menschen bekannt.

Bei 30 Patienten mit (n = 8) und ohne (n = 22) Sinusknotenfunktionsstörungen wurde die Wirkung von Ajmalin auf die Sinusknotenautomatie und sinuatriale Überleitung mittels schneller atrialer Stimulation und atrialer Einzelstimulation untersucht.

Die Wirkung von 50 mg Ajmalin i.v. wurde bei 12 Patienten (Gruppe I) geprüft. Diese Dosis bewirkte einen signifikanten Anstieg der Sinusfrequenz von 69 ± 11/min auf 75 ± 13/min. Die KSKEZ verlängerte sich nur unwesentlich. Die SALZ zeigte keine einheitliche Beeinflussung.

12 andere Patienten (Gruppe II) wurden einer Ajmalinexposition von 1 mg/kg Körpergewicht ausgesetzt. Erneut nahm die Sinusfrequenz von 72 ± 12 auf 77 ± 12 signifikant zu. Die KSKEZ zeigte bei dieser Ajmalindosierung keine deutliche Veränderung. Die SALZ zeigte sich hingegen signifikant verlängert (Kontrolle: SALZ 99 ± 36 ms; Ajmalin 1mg/kg: SALZ 116 ± 41 ms).

Um zusätzliche Informationen über das dosisabhängig inhomogene Wirkprofil von Ajmalin zu erhalten, wurde 6 Patienten (Gruppe III) nach vorheriger Atropinmedikation (1 mg i.v.) 1 mg Ajmalin/kg Körpergewicht infundiert. Bei den Patienten der Gruppe III nahm die Sinusfrequenz von 86 ± 10/min auf 82 ± 10/min signifikant ab. Die Veränderungen der KS KEZ waren nicht signifikant. Die sinuatriale Leitungszeit verzögerte sich signifikant von 53 ± 19 ms auf 79 ± 37 ms.

Diese Befunde lassen vermuten, daß die Wirkungen von Ajmalin auf die Sinusknotenfunktion nicht nur aus der negativ-chronotropen und dromotropen Eigenwirkung der Substanz resultieren, sondern auch durch Interaktion mit dem autonomen Nervensystem zustande kommen.

Bei einer Patientin mit Sinusknoten-Syndrom war die SKEZ von 1620 ms auf 6050 ms nach Injektion von 50 mg Ajmalin verlängert.

Aus dieser Beobachtung und den Ergebnissen der gesamten Untersuchungsreihe ergibt sich für die Klinik die Forderung, daß bei Patienten mit Verdacht auf Sinusknoten-Syndrom eine Ajmalin-Langzeittherapie nur nach Ausschluß potentiell bedrohlicher Nebenwirkungen auf die Sinusknotenfunktion durchgeführt werden sollte.

F. Schlußbetrachtung

Die Vorhofstimulation wurde in den letzten Jahren mehr und mehr in der klinischen Diagnostik von Sinusknotenfunktionsstörungen angewandt.

Mit Hilfe der schnellen atrialen Stimulation und atrialen Einzelstimulation lassen sich Daten gewinnen, die eine genauere Beurteilung der Sinusknotenfunktion erlauben. Die Sinusknotenerholungszeit gibt Aufschluß über die Sinusknotengeneratorfunktion, die Kalkulation der sinuatrialen Leitungszeit ermöglicht eine qualitative und quantitative Beurteilung der Erregungsleitung über das sinuatriale Grenzgebiet.

Die klinische Erfahrung zeigt, daß wiederholte EKG-Registrierungen und auch das 24-Stunden-EKG oft keine befriedigende Erklärung für die anamnestisch angegebenen, schweren Symptome der Patienten geben können. Wenn auch die Erkrankung über lange Jahre hindurch günstig verlaufen kann, so darf nicht übersehen werden,daß es im Rahmen von Adams-Stokes-Anfällen und Embolien zu plötzlichen Todesfällen kommen kann. Naturgemäß ist der Zeitpunkt, zu dem ein Sinusstillstand ohne Ersatzrhythums auftritt, nicht vorauszusehen. Unter Berücksichtigung der genannten Risiken erscheinen beim Sinusknoten-Syndrom auch aufwendige diagnostische und therapeutische Bemühungen gerechtfertigt.

Bei der schnellen atrialen Stimulation wird die Situation simuliert, in der sich der Patient nach Sistieren von atrialen Tachykardien befindet. Die Sinusknotenerholungszeit deckt das gefährliche Asystolieintervall auf und läßt den Gefährdungsgrad des Patienten beurteilen. Wie auch in dieser Arbeit beschrieben, ist eine pathologisch verlängerte SKEZ meist mit schwerer klinischer Symptomatik korreliert. Aus diesem Grunde besteht weitgehend Übereinstimmung darüber, daß bei Patienten mit schwerwiegenden klinischen Symptomen im Rahmen eines Sinusknoten-Syndroms (Herzinsuffizienz, Angina pectoris, Synkope) und pathologisch verlängerter SKEZ die Implantation eines elektrischen Herzschrittmachers die Therapie der Wahl ist.

Die Wertung der Meßergebnisse für die sinuatriale Leitungszeit gestaltet sich dagegen schwieriger. Es konnte zwar gezeigt werden, daß die Kalkulation der SALZ für die Diagnosestellung beim Sinusknoten-Syndrom nützlich ist, es läßt sich jedoch der Schweregrad der Sinusknotendysfunktion anhand der pathologisch verlängerten SALZ nicht abschätzen oder gar festlegen. Ein Vergleich der Werte für die SALZ von verschiedenen Arbeitsgruppen wird durch die uneinheitlichen Bestimmungstechniken kompliziert. Das für die vorliegende Arbeit benutzte Bestimmungsverfahren und die Entscheidungshilfen für die Festlegung des Übergangspunktes von der Phase der kompensatorischen Pausen zu der Phase der nichtkompensatorischen Pausen wurde ausführlich begründet. Die Kalkulation der SALZ eröffnet dem klinisch tätigen Kardiologen die Möglichkeit, die Wirkung herzaktiver Pharmaka auf die sinuatriale Überleitung zu quantifizieren und mögliche Gefahren der medikamentösen Therapie aufzudecken. Es gibt jedoch auch Patienten, bei denen eine schwere Sinusarrhythmie die Kalkulation der SALZ unmöglich macht. NARULA (73) beschrieb 1978 eine neue Methode zur Bestimmung der SALZ mittels kontinuierlicher Vorhofstimulation für 8 - 16 Schläge mit Frequenzen knapp höher als die spontane Sinusfrequenz. Die SALZ errechnet sich bei diesem Verfahren aus der Differenz von poststimulatorischem Vorhofintervall a_2-a_3 und Sinusgrundzyklus a_1-a_1. Mit dieser Methode wird das Problem der Festlegung des Überganges von der Phase der kompensatorischen Pausen zur Phase der nichtkompensatorischen Pausen umgangen, wodurch die Kalkulation der SALZ auch bei Patienten mit ausgeprägter Sinusarrhythmie oder SA-Block I. Grades möglich wird. Es ist aber andererseits bekannt, daß die Vorhofstimulation eine Depression der Sinusknotenautomie hervorruft, die zu einer Verlängerung des poststimulatorischen Intervalls a_2-a_3 führt. Die Differenz a_2-a_3 minus a_1-a_1 wird dadurch größer und es errechnet sich eine "zu lange" SALZ. Inwieweit die kontinuierliche Stimulation über Änderung der Sinusknotenperfusion oder Freisetzung von Transmittersubstanzen die sinuatriale Überleitung beeinflußt, ist noch nicht geklärt. Ein weiteres Bestimmungs-

verfahren für die sinuatriale Leitungszeit mittels atrialer Doppel- und Mehrfachstimulation wird von VOLKMANN et al. (110) angegeben. Diese Methode ermöglicht die Kalkulation der SALZ auch bei erheblich verzögerter sinuatrialer Leitung und/oder hoher Sinusknotenfrequenz. Die Kalkulation der sinuatrialen Leitungszeit erfolgt durch Halbierung der Differenz zwischen postextrasystolischer Pause und erstem postextrasystolischem Spontanintervall nach vorzeitiger Sinusknotendepolarisation. Die zur Sinusknotendepolarisation erforderliche Anzahl von Vorhofstimulationsimpulsen ist abhängig vom Abstand des ersten Stimulus zur vorangehenden P-Welle, von der retrograden sinuatrialen Leitungsgeschwindigkeit und vom Verhältnis Stimulationsintervall (Abstand der Stimulationsimpulse) zu spontaner Periodenlänge. Aber auch diese neue Methode ist mit den Problemen der stimulationsbedingten Beeinflussung der Sinusknotenautomatie und der möglicherweise unterschiedlichen antegraden und retrograden SALZ in gleicher Weise belastet, wie das Verfahren von STRAUSS (102). Bislang liegen aber zu wenige klinische und tierexperimentelle Befunde vor, um die Vor- und Nachteile dieser neuen Methoden gegenüber der in dieser Arbeit verwendeten definitiv abklären zu können. Möglicherweise gelingt es in den nächsten Jahren eine Methode zur Bestimmung der SALZ zu entwickeln, die die Vorteile der gegenwärtigen Bestimmungsverfahren in sich vereinigt.

G. Literaturverzeichnis

1. AMORY, D.W., WEST, T.C.: Chronotropic response following direct electrical stimulation of the isolated sinoatrial node: A pharmacologic elevation.
J. Pharmacol. exp. Ther. 137, 14 (1962).

2. BACHMANN, G.: The interauricular time interval.
Am. J. Physiol. 41, 309 (1916).

3. BARLOW, P.: The clinical occurrence of sino-auricular block.
Lancet 1, 65 (1927).

4. BAZIKE, V., LANG, T.W. PAPPELBAUM, S. et al.: Ajmaline, a Rauwolfia alkaloid for the treatment of digitoxic arrhythmias.
Am. J. Cardiol. 17, 227 (1966).

5. BLEIFELD, W.D., RUPP, M., FLEISCHMANN, D., EFFERT, S.: Syndrom des kranken Sinusknotens (Sick-Sinus-Syndrom).
Dtsch. Med. Wschr. 99, 795 (1974).

6. BLÖMER, H., WIRTZFELD, A., DELIUS, W., SEBENING, H.: Das Sinusknoten-Syndrom.
Z. Kardiol. 64, 697 (1975).

7. BOND, R.C., ENGEL, T.R., SCHAAL, S.F.: The effect of digitalis on sinoatrial conduction in man.
Circulation 48 (Suppl. IV), 147 (1973).

8. BOND, R.C., ENGEL, T.R., SCHAAL, S.F.: The effect of digitalis on sinoatrial conduction in man.
Am. J. Cardiol. 33, 128 (1974).

9. BONKE, F.I.M.: The sinus node function. In: Lüderitz, B., (ed.): Cardiac Pacing, Diagnostic and Therapeutic Tools, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976.

10. BONKE, F.I.M., BOUMAN, L.N., van RIJN, H.E.: Change of cardiac rhythm in the rabbit after an atrial premature beat. Circulat. Res. 24. 533 (1969).

11. BOUMAN, L.N. GERLINGS, E.D., BIERSTEKER, P.A., BONKE, F.I.M.: Pacemakershift in the sinoatrial node during vagal stimulation. Pflügers Arch. ges. Physiol. 302, 255 (1968)

12. BREITHARDT, G., SEIPEL, L.: The influence of drugs on sinoatrial conduction time in man. In: Cardiac Pacing, Diagnostic and Therapeutic Tools (ed. B. Lüderitz), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976.

13. BROOKS, C., LU, H.: The sino-atrial pacemaker of the heart. Charles C. Thomas, Springfield, 1972.

14. CHAI, C.Y, WANG, H.H., HOFMAN, B.F., WANG, S.C.: Mechanisms of bradycardia induced by digitalis substances. Am. J. Physiol. 212, 26 (1967).

15. COPENHAVER, W.M., TRUEX, R.C.: Histology of the cardiac conduction system in man and other mammals. Anat. Rec. 114, 601 (1952).

16. DELIUS, W., WIRTZFELD, A.: Significance of the sinus node recovery time. In: Cardiac Pacing, Diagnostic and Therapeutic Tools (ed. B. Lüderitz), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976.

17. DHINGRA, R.C., WYNDHAM, C., AMAT-Y-LEON, F., DENES, P., WU, D., ROSEN, K.M.: Sinus nodal responses to atrial extrastimuli in patients without apparent sinus node disease. Am. J. Cardiol. 36, 445 (1975).

18. DHINGRA, R.C., AMAT-Y-LEON, F., WYNDHAM, C., DEEDWA-NIA, P.C., WU, D., DENES, P., ROSEN, K.M.: Clinical significance of prolonged sinoatrial conduction time.
Circulation 55, 8 (1977).

19. DHINGRA, R.C., AMAT-Y-LEON, F., WYNDHAM, C., WU, D., DENES, P., ROSEN, K.M.: The electrophysiological effects of ouabain on sinus node and atrium in man.
J. Clin. Invest. 56, 555 (1975).

20. DICK, H.L.M., Mc. CAWLEY, E.L.: Clinical pharmacologic observations in the effects of ajmaline in chronic atrial fibrillation.
Clin. Pharmacol. Ther. 4, 315 (1963).

21. DOHERTY, J.E.: Digitalis glycosides. Pharmacokinetics and their clinical implications.
Ann. Int. Med. 79, 229 (1973).

22. DUESCH, P., LATOUR, H., HERTAULT, J., et al.: L' almaline injectable dans les tachycardies paroxystiques et le syndrom. W.P.W. Comparaison avec le procainamide.
Arch. Mal. Coeur 57, 897 (1964).

23. ENGEL, T.R., SCHAAL, S.F.: Digitalis in the sick-sinus-syndrome. The effects of digitalis on sinoatrial automaticity and atrioventricular conduction.
Circulation 48, 1201 (1973).

24. FERRER, M.I.: The sick sinus syndrome in atrial disease.
J. Am. med. Ass. 206, 645 (1968).

25. FERRIER, G.R., MOE, G.K.: Effect of calcium on acetylstrophanthidin - induced transient depolarizations in canine Purkinje tissue.
Circ. Res. 33, 508 (1973).

26. FERRIER, G.R., SAUNDERS, J.H., MENDEZ, C.: A cellular mechanism for the generation of ventricular arrhythmias by acetylstrophanthidin.
Circ. Res. 32, 600 (1973).

27. GAFFNEY, T.E., KAHN, J.B., van MAANEN, E.F., ACHESON, G.H.: A mechanism of the vagal effect of cardiac glycosides.
J. Pharmac. Exp. Ther. 122, 423 (1958).

28. GILLIS, R.A.: Cardiac sympathetic nerve activity: changes induced by ouabain and propranolol.
Science 166, 508 (1969).

29. GOODMAN, L.S. and GILMAN, A.: The pharmacological basis of therapeutics, ed. 4, New York 1970, The Macmillian Company.

30. GOODMAN, D.J., ROSSEN, K.M. INGHAM, R., RIDER, A.K., HARRISON, D.C.: Sinus node function in the denervated human heart. Effect of digitalis.
Brit. Heart J. 37, 612 (1975).

31. GLEICHMANN, U., SEIPEL, L., LOOGEN, F.: Der Einfluß von Antiarrhythmika auf die intrakardiale Erregungsleitung und Sinusknotenautomatie beim Menschen.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1487 (1973).

32. GUPTA, P.K. LICHSTEIN, E., CHADDA, K.D., BADUI, E.: Apparaisal of sinus nodal recovery time in patients with sick sinus syndrome.
Am. J. Cardiol. 34, 265 (1974).

33. GURTNER, H.P., LENZINGER, H.R., DOLDER, M.: Clinical aspects of sick sinus syndrome. In: Cardiac Pacing, Diagnostic and Therapeutic Tools (ed. B. Lüderitz), Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1076.

34. HEWLETT, A.W.: Digitalis heart block.
J. Amer. med. Ass. 48, 47 (1907).

35. HEYMANS, C., BOUCKAERT, J.J., REJNIIRS, P.: Sur le Mecanisme Reflexe de la Bradycardie Provoquée par les Digitaliques.
Arch. Intern. Pharmacodyn. 44, 31 (1932).

36. HOFFMAN, B.F., CRANEFIELD, P.F.: Electrophysiology of the heart.
New York: McGraw-Hill, 1960,

37. HOMBURGER, H., ANTONI, H.: Elektrophysiologische Effekte von N-prophyl-ajmalinium-hydrogentartrat am isolierten Säugetiermyocard. In: Antoni/Effert: Herzrhythmusstörungen, Schattauer Verlag, Stuttgart 180, (1974),

38. HOMBURGER, H., ANTONI, H.: Elektrophysiologische Untersuchungen über die Wirkung von N-prophyl-ajmalinium-hydrogentartrat auf das isolierte Vorhofmyocard von Meerschweinchen.
Arzneim. Forsch. 24, 545 (1974).

39. IMMICH, H.: Medizinische Statistik.
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1974.

40. JAMES, T.N.: Anatomy of the human sinus node.
Anat. Res. 141, 109 (1961).

41. JAMES, T.N., SHERF, L., FINE, C., MORALES, A.R.: Ultrasructure of the human sinus node.
Circulation, Suppl. II, 118 (1965).

42. JAMES, T.N., SHERF, L., FINGE, G., MORALES, A.R.: Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog.
Circulation 34, 139 (1966).

43. JAMES, T.N., SHERF, L.: Ultrastructure of myocardial cells. Am. J. Cardiol. 22, 389 (1968).

44. JAMES, T.N., SHERF, L.: Ultrastructure of the myocardium. In: Hurst, J.W. (ed.): The Heart 3rd. ed., Mc Graw-Hill Book Comp., 1974.

45. JANSE, M.J., ANDERSON, R.H.: Spezialized internodal atrial pathways - fact or fiction? Eur. J. Cardiol. 2, 117 (1974).

46. KAPLAN, B.M., LANGENDORF, R., LEV, M., PICK, A.: Tachycardia-bradycardia syndrome (so called "sick sinus syndrome"). Am. J. Cardiol. 31, 497 (1973).

47. KATZ, L.N., PICK, A.: The arrhythmias. In: Clinical Electrocardiography, Part I, Philadelphia. Lea and Febiger, 1956.

48. KEITH, A., FLACK, M.: The form and nature of the muscular connections between the primary divisions of the vertebrale heart. J. Anat. Physiol. 41, 172 (1907).

49. KOCH, W.: Über die Blutversorgung des Sinusknotens und etwaige Beziehungen des letzteren zum Atrioventrikularknoten. Münch. med. Wschr. 56, 2362 (1909).

50. KRUEGER, E., UNNA, K.: Comparative studies on the toxic effects of digitoxin and ouabain in cats. J. Pharmac. Exp. Ther. 76, 282 (1942).

51. KULBERTUS, H.E., De LEVAL-RUTTEN, F., MARY, L., CASTERS, P.: Sinus node recovery time in the elderly. Brit. Heart J. 37, 420 (1975).

52. KULBERTUS, H.E., De LEVAL-RUTTEN, F., DEMOULIN, J.C.: Sinoatrial disease: A report on 13 cases. J. Electrocardiol. 6, 303 (1973).

53. LAMPERTICO, M.: Valutazione della terapia ajmalinica in 187 pazient.
Minerva Med. 62, 1797 (1971).

54. LASLETT, E.E.: Syncopate attacks, associated with prolonged arrest of the whole heart.
Quart. J. Med. 2, 348 (1909).

55. LEVINE, S.A.: Observations on sino-auricular heart block.
Arch. Int. Med. 17, 153 (1916).

56. LOWN, B.: Electrical reversion of cardiac arrhythmias.
Brit. Heart J. 29, 469 (1967).

57. LÜDERITZ, B., STEINBECK, G.: The use of programmed rate related premature stimulation in managing tachyarrhythmias. In: Cardiac Pacing, Diagnostic and Therapeutic Tools (ed.: B. Lüderitz) Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976.

58. LÜDERITZ, B.: Syndrom des kranken Sinusknotens.
Mkurse ärztl. Fortbild. 26, 329 (1976).

59. LÜDERITZ, B., STEINBECK, G., NAUMANN d'ALNONCOURT, C., ROSENBERGER, W.: Relevance of diagnostic atrial stimulation for pacemaker treatment in sinoatrial disease. In: F.I.M. Bonke (ed.): The sinus node, structure, function and clinical relevance. The Hague. Martinus Nijhoff 1978.

60. LÜDERITZ, B.: Fortschritte in der Differentialdiagnostik bradykarder Rhythmusstörungen.
Internist 19, 207 (1978).

61. LÜDERITZ, B.: Elektrische Stimulation des Herzens. Diagnostik und Therapie kardialer Rhythmusstörungen. Unter Mitarbeit von FLEISCHMANN, O.W., NAUMANN d'ALNONCOURT, C., SCHLEPPER, M., SEIPEL, L., STEINBECK, G. - Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1979.

62. Mac KENZIE, J.: The cause of heart irregularity in influenza.
Brit. Med. J. 1411 (1902).

63. MANDEL, W.J., HAYAKAWA, H., DANZIG, R., MARCUS, H.S.: Evaluation of sino-atrial node function in man by overdrive supression.
Circulation 44, 59 (1971).

64. MANDEL, W.J., HAYAKAWA, H., ALLEN, H.N. DANZIG, R., KERMAIER, A.I.: Assessment of sinus node function in patients with the sick sinus syndrome.
Circulation 46, 761 (1972).

65. MARGOLIS, J.R., STRAUSS, H.C., MILLER, H.C., GILBERT, M., WALLACE, A.G.: Digitalis and the Sick Sinus Syndrome. Clinical and Electrophysiologic Documentation of a Severe Effect of Sinus node Function.
Circulation 52, 162 (1975).

66. MASINI, G., DIANDA, R., GRAZIINA, A.: Analysis of sino-atrial conduction in man using premature atrial stimulation.
Cardiovasc. Res. 9, 498 (1975).

67. MENDEZ, C., ACEVES, J., MENDEZ, R.: Inhibition of adrenergic cardiac acceleration by cardiac glycosides.
J. Pharmac. Exp. Ther. 131, 191 (1961).

68. MILLER, H.C., STRAUSS, H.C.: Measurement of sinoatrial conduction time by premature atrial stimulation in the rabbit.
Circulat. Res. 35, 935 (1974).

69. MOE, G.K., FARAH, A.E.: Digitalis and allied cardiac glycosides.
In: Goodman, L.S., Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics.
Macmillan Publishing Co., Inc., New York, Fifth Edition, p. 660, 1975.

70. MOSS, A.J., DAVIS, R.J.: Brady-tachy syndrome.
Progr. cardiovasc. Dis. 16, 439 (1974).

71. NADEAU, R.A., JAMES, T.N.: Antagonistic effects on the sinus node of acetylstrophanthidin and adrenergic stimulation.
Circ. Res. 13, 388 (1963).

72. NARULA, O.S., SAMET, P., JAVIER, R.P.: Significance of the sinus node recovery time.
Circulation 45, 140 (1972).

73. NARULA, O.S.: A new technique for measurement of sinoatrial conduction time. In: The Sinus Node. Structure, Funktion and Clinical Relevance (Editor: F.I.M. Bonke), The Hague: Martinus Nijhoff 1978.

74. NETTER, F.H.: Farbatlanten der Medizin, Band 1, Herz, Herausgeber: Stauch, M., Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976.

75. OBAYASHI, K., NAGASAWA, K., MANDEL, W.J., VYDEN, J.K.: Cardiovascular effects of ajmaline.
Am. Heart J. 92, 493 (1976).

76. REICH, Th.: Idee und Praxis der Medizinischen Statistik.
Verlag H. Huber, Bern - Stuttgart 1964.

77. REIFFEL, J.A., BIGGER, J.T., GIARDINA, E.G.V.: The effect of digoxin on sinus node automaticity and sinoatrial conduction (SAC) in man.
J. Clin. Invest. 53, 64 (1974).

78. ROKSETH, R., HATLE, L.: Prospective study on the occurrence and management of chronic sinoatrial disease, with follow-up.
Brit. Heart J. 36, 582 (1974).

79. ROSEN, K.M., LOEB, H.S., SINNO, M.Z., RAHIMTOOLA, S.H., GUNNAR, R.M.: Cardiac conduction in patients with symptomatic sinus node disease.
Circulation 43, 836 (1971).

80. ROSTOCK, K.J., v. KNORRE, G.H.: Zur Analyse der nomotopen Reizbildung des menschlichen Herzens.
Dtsch. Gesundh. Wes. 31, 304 (1976).

81. RUBENSTEIN, J.J., SCHULMAN, C.L., YURCHAK, P.M., DeSANCTIS, R.W.: Clinical spectrum of the sick sinus syndrome.
Circulation 46, 5 (1972).

82. SANO, T., YAMAGISHI, S.: Spread of excitation from the sinus node.
Circulat. Res. 16, 423 (1965).

83. SCHERLAG, B.J., LAU, S.H., HELFANT, R.H., BERKOWITZ, W.D., STEIN, E., DAMATO, A.N.: Catheter technique for recording His bundle activity in man.
Circulation 39, 13 (1969).

84. SCHWARTZ, S.P., SCHWEDEL, J.B.: Digitalis studies on children with heart disease. II. The effects of digitalis on the sinus rate of children with rheumatic and chronic valvular heart disease.
Amer. J. Dis. Child. 39, 298 (1930).

85. SEIPEL, L., BREITHARDT, A., BOTH, A., LOOGEN, F.: Messung der sinuatrialen Leitungszeit mittels vorzeitiger Vorhofstimulation beim Menschen.
Dtsch. med. Wschr. 99, 1895 (1974).

86. SEIPEL, L., BREITHARDT, G., BOTH, A., LOOGEN, F.: Diagnostische Probleme beim Sinusknotensyndrom. Z. Kardiol. 64, 1 (1975).

87. SHORT, D.S.: The syndrome of alternating bradycardia and tachycardia.
Brit. Heart J. 16, 208 (1954).

88. SIGURD, B., JENSEN, G., MEIBOM, J., SANDOE, E.: Adams-Stokes-syndrome caused by sinoatrial block.
Brit. Heart. J. 35, 1002 (1973).

89. SLAMA, R., FONCAULT, J., BOUVRAIN, Y.: Le traitement d' urgence des troubles du rhythme cardiac par l' ajmaline intraveineuse.
Presse Med. 71, 2250 (1963).

90. STEINBECK, G., ROSENBERGER, W., NAUMANN d' ALONONCOURT, C., LÜDERITZ, B.: Zur Glykosidwirkung beim Sinusknoten-Syndrom.
Verh. dt. Ges. Kreislaufforschung 44 (1978).

91. STEINBECK, G., KÖRBER, H.J., LÜDERITZ, B.: Die Bestimmung der sinuatrialen Leitungszeit beim Menschen durch gekoppelte atriale Einzelstimulation.
Klin. Wschr. 52, 1151 (1974).

92. STEINBECK, G., LÜDERITZ, B.: Comparative study of sinoatrial conduction time and sinus node recovery time.
Brit. Heart J. 37, 956 (1975).

93. STEINBECK, G., LÜDERITZ, B.: Sinus node recovery time and sinoatrial conduction time. In: Lüderitz, B. (ed.): Cardiac Pacing, Diagnostic and Therapeutic Tools. Springer-Verlag Berlin, Heidelber, New York 1976.

94. STEINBECK, G., JACOB, F., LÜDERITZ, B.: Analysis of sinus node response to premature atrial stimulation in the isolated rabbit heart. V. International Symposium on Cardiac Pacing, Excerpta Medica, 1976.

95. STEINBECK, G., NAUMANN d' ALNONCOURT, C., LÜDERITZ, B.: Digitalis und Sinusknotenfunktion.
Z.f. Kardiol. Suppl. 3, (1976).

96. STEINBECK, G., LÜDERITZ, B.: Sinoatrial pacemakershift following atrial stimulation in man.
Circulation 56, 3 (1977).

97. STEINBECK, G., BONKE, F.I.M., ALLESSIE, M.A., LAMMERS, W.J.E.P.: Cardiac glycosides and pacemaker activity of the sinus node - A microelectrode study on the isolated right atrium of the rabbit. In: The Sinus Node. Structure, Function, and Clinical Relevance (Editor: F.I.M. Bonke), The Hague: Martinus Nijhoff 1978.

98. STEINBECK, G., ALLESSIE, M.A., BONKE, F.I.M., LAMMERS, W.J.E.P.: Sinus node response to premature atrial stimulation in the rabbit studied with multiple microelectrode impalements.
Circ. Res. 43, 695 (1978).

99. STEINBECK, G., ROSENBERGER, W., LÜDERITZ, B.: Effects of Ajmalin on sinus node function in man studied by programmed atrial stimulation.
Trans. Europ. Soc. Cardiol. 1, 57 (1978).

100. STEINBECK, G., ROSENBERGER, W., NAUMANN d'ALNONCOURT C., LÜDERITZ, B.: Sinus node function and digitalis. Electrophysiological studies in man.
In: Troubles du rhythme et electrostimulation (Publisher: Société de la Nouvelle Imprimerie Fournié, Toulouse - France) p. 79, 1978.

101. STRAUSS, H.C., BIGGER, J.T.: Electrophysiological properties of the rabbit sinoatrial perinodal fibers.
Circ. Res. 31, 490 (1972).

102. STRAUSS, H.C., SAROFF, A.L., BIGGER, J.T., GIARDINA, E.G.V.: Premature atrial stimulation as a key to the understanding of sinoatrial conduction in man.
Circulation 47, 88 (1973).

103. STRAUSS, H.C., BIGGER, J.T., SAROFF, A.L., GIARDINA, E.G.V.: Electrophysiologic evaluation of sinus node function in patients with sinus node dysfunction.
Circulation 53, 763 (1976).

104. STRAUSS, H.C., WALLACE, A.G.: Premature atrial stimulation for elevation of sinoatrial conduction in man. In: Lüderitz, B. (Ed.): Cardiac Pacing, Diagnostic and Therapeutic Tools, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976.

105. STRAUSS, H.C., PRYSTOWSKY, E.N., SCHEINMANN, M.M.: Sinoatrial and atrial electrogenesis.
Progr. cardiovasc. Dis. 19, 385 (1977).

106. THEISEN, K., KRÖTZ, J., RADEWITZ, R., MÜLLER-SEYDLITZ, P., HAIDER, M., JAHRMÄRKER, H.: Korrigierte sinuatriale Leitungszeit.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 42, 1976.

107. THOREL, C.: Vorläufige Mitteilung über eine besondere Muskelverbindung zwischen der Vena cava superior und dem His' schen Bündel.
Münch. med. Wschr. 56, 2156 (1909).

108. THOREL, C.: Über den Aufbau des Sinusknotens und seine Verbindung mit der Cava superior und dem Wenckebach' schen Bündel.
Münch. med. Wschr. 57, 183 (1910)

109: TRAUTWEIN, W.: Elektrophysiologie des reizbildenden und -leitenden Gewebes.
Verh. Dtsch. Ges. Kreislauff. 35, 37 (1969).

110. VOLKMANN, H., PALIEGE, R., MÜLLER, S.: Atriale Doppel- und Mehrfachstimulation - eine neue Methode zur Kalkulation der sinuatrialen Leitungszeit.
Z. Kardiol. 67, 779 (1978).

111. WALLACE, A.W., KATZ, L.N.: Sino-auricular block.
Amer. Heart J. 6, 478 (1930).

112. WELLENS, H.J.J., DURRER, D.: Effect of procain amide, quinidine and ajmaline in the Wolff-Parkinson-White syndrom.
Circulation 50, 114 (1974).

113. WENCKENBACH, K.F.: Beiträge zur Kenntnis der menschlichen Herztätigkeit.
Arch. Anat. Physiol. 3, 53 (1908).

114. WEST, T.C.: Electrophysiology of the sino atrial node.
In: Electric Phenomena in the heart, edited by de Mello, W.C., New York and London: Academic Press p. 191 (1972).

Herrn Prof. Dr. med. B. Lüderitz danke ich für die Überlassung des interessanten Themas und für die vielfachen, fördernden Anregungen bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. G. Steinbeck bin ich für die stets gern gewährte Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas dankbar.

Frau Johanna Krieg und Frau Regine Pulter möchte ich an dieser Stelle für ihre wertvolle Unterstützung danken.

H. Lebenslauf

Am 8. August 1952 wurde ich als 2. Kind des Rechtsanwaltes Roman Sebastian Rosenberger und seiner Ehefrau Josefine, geb. König, in Würzburg geboren.

In München besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium. 1972 bestand ich das Abitur am mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium.

Im Sommersemester 1973 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Im Mai 1979 legte ich den 3. Teil der Ärztl. Prüfung ab und erlangte die Approbation.